



**UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
MAESTRÍA EN FARMACIA MENCIÓN FARMACIA
CLÍNICA**

**“TRABAJO DE TITULACIÓN”
PARA LA OBTENCIÓN DEL GRADO DE MAGISTER
EN FARMACIA CLINICA**

**“ESTUDIO DE FARMACOVIGILANCIA DE
NUTRICION PARENTERAL ASOCIADA AL
SINDROME COLESTASICO NEONATAL DE CLINICA
HOSPITAL NIÑO JOSUE PERIODO ENERO A JUNIO
2020”**

**AUTOR:
B.Q.F GISELA KATHERINE FERNÁNDEZ VALAREZO**

**TUTOR: AB. Q.F WALTER MARISCAL SANTI, MSc
PhD .**

**GUAYAQUIL – ECUADOR
Octubre/2021**

DEDICATORIA

Dedico esta tesis a mi esposo e hijas,
a quienes amo con todo mi corazón

AGRADECIMIENTO

Agradezco en primer lugar a Dios, por permitirme seguir con vida y a mi esposo por su incondicional apoyo en este nuevo logro.

Agradezco además a mi mamá por sus oraciones, a mis hermanos por ser mi inspiración y de igual manera a todos mis docentes que a lo largo de mi preparación me han guiado y han compartido sus grandes conocimientos, y de manera muy especial a los catedráticos de mi noble y querida Universidad Técnica de Machala.

Resumen

A pesar de los esfuerzos de los organismos de control, el subregistro de las reacciones adversas en Farmacovigilancia es común, y se demuestra con una recurrencia más prominente en la información relacionada con los neonatos. Mejorar esta condición a través del establecimiento de criterios, objetivos y necesidades, y, además, a través de una mejora en el beneficio de la atención al recién nacido permitiría una ejecución más sólida dentro de la calidad de las administraciones que se da dentro de la nutrición parenteral. En el presente trabajo se realizó el estudio retrospectivo de una muestra de 25 neonatos cuya alimentación fue de carácter parenteral, esto de enero a junio del 2020 en el Hospital Clínica Niño Josué del Cantón El Guabo, en la provincia de El Oro (Ecuador).

El 100 % de los neonatos presentaron valores fuera de rango para las pruebas de bilirrubina total (BT) y 56,52% bilirrubina directa (BD) durante el tiempo en que se le administró la nutrición parenteral. Entre un 30 a 47% de los pacientes presentaron valores fuera de rangos en sus enzimas TGO y TGP, confirmándose con estos parámetros la presencia de síndrome colestásico.

La nutrición parenteral (NP) precautela la vida de muchos bebés prematuros y de neonatos críticamente enfermos, sin embargo, su uso prolongado causa colestasis hepática. El incremento de las tasas de supervivencia de bebés prematuros y de neonatos que requieren cuidados intensivos, convierten a la colestasis relacionada con la nutrición enteral en un desafío clínico de interés.

Palabras clave: Farmacovigilancia, Neonatos, Nutrición Parenteral, Colestasis

Abstract

Despite the efforts of the control bodies, the underreporting of adverse reactions in Pharmacovigilance is common, and it is demonstrated with a more prominent recurrence in the information related to neonates.

Improving this condition through the establishment of criteria, objectives and needs, and, in addition, through an improvement in the benefit of newborn care would allow a more solid execution within the quality of the administrations that occurs within the parenteral nutrition.

In the present work, a retrospective study of a sample of 25 neonates whose feeding was parenteral was carried out, this from January to June 2020 at the Hospital Clínica Niño Josué del Cantón El Guabo, in the province of El Oro (Ecuador).

100 % of the neonates presented out-of-range values for the total bilirubin (BT) and 56, 52% direct bilirubin (BD) tests during the time that parenteral nutrition was administered. Between 30 to 47% of the patients presented out-of-range values for their TGO and TGP enzymes, confirming the presence of cholestatic syndrome with these parameters.

Parenteral nutrition (PN) protects the lives of many premature babies and critically ill neonates, however, its prolonged use causes hepatic cholestasis. The increased survival rates of premature infants and neonates requiring intensive care make cholestasis related to enteral nutrition a clinical challenge of interest.

Key Words: Pharmacovigilance, Neonates, Parenteral Nutrition, Cholestasis

ANEXO IX. – FICHA DE REGISTRO DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA		
FICHA DE REGISTRO DE TRABAJO DE TITULACIÓN		
TÍTULO:	ESTUDIO DE FARMACOVIGILANCIA DE NUTRICION PARENTERAL ASOCIADA AL SINDROME COLESTASICO NEONATAL DE CLINICA HOSPITAL NIÑO JOSUE PERIODO ENERO A JUNIO 2020	
AUTOR:	DRA. BQF. GISELA KATHERINE FERNÁNDEZ VALAREZO	
DIRECTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN	Q.F. Walter Mariscal Santi, Ph. D.	
INSTITUCIÓN	UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL	
UNIDAD/FACULTAD	FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS	
PROGRAMA DE MAESTRÍA	FARMACIA MENCIÓN FARMACIA CLÍNICA	
GRADO OBTENIDO	CUARTO NIVEL	
FECHA DE PUBLICACIÓN:	OCTUBRE DE2021	No. DE PÁGS: 73
ÁREAS TEMÁTICAS: SERVICIO INTEGRAL DE SALUD Y ATENCIÓN FARMACÉUTICA		
PALABRAS CLAVE: Farmacovigilancia, Neonatos, Nutrición Parenteral, Colestasis.		
KEYWORDS: Pharmacovigilance, Neonates, Parenteral Nutrition, Cholestasis.		

RESUMEN: A pesar de los esfuerzos de los organismos de control, el subregistro de las reacciones adversas en Farmacovigilancia es común, y se demuestra con una recurrencia más prominente en la información relacionada con los neonatos. Mejorar esta condición a través del establecimiento de criterios, objetivos y necesidades, y, además, a través de una mejora en el beneficio de la atención al recién nacido permitiría una ejecución más sólida dentro de la calidad de las administraciones que se da dentro de la nutrición parenteral. En el presente trabajo se realizó el estudio retrospectivo de una muestra de 25 neonatos cuya alimentación fue de carácter parenteral, esto de enero a junio del 2020 en el Hospital Clínica Niño Josué del Cantón El Guabo, en la provincia de El Oro (Ecuador).

El 100 % de los neonatos presentaron valores fuera de rango para las pruebas de bilirrubina total (BT) y 56,52 % bilirrubina directa (BD) durante el tiempo en que se le administró la nutrición parenteral. Entre un 30 a 47% de los pacientes presentaron valores fuera de rangos en sus enzimas TGO y TGP, confirmándose con estos parámetros la presencia de síndrome colestásico.

La nutrición parenteral (NP) precautela la vida de muchos bebés prematuros y de neonatos críticamente enfermos, sin embargo, su uso prolongado causa colestasis hepática. El incremento de las tasas de supervivencia de bebés prematuros y de neonatos que requieren cuidados intensivos, convierten a la colestasis relacionada con la nutrición enteral en un desafío clínico de interés.

ABSTRACT: Despite the efforts of the control bodies, the underreporting of adverse reactions in Pharmacovigilance is common, and it is demonstrated with a more prominent recurrence in the information related to neonates.

Improving this condition through the establishment of criteria, objectives and needs, and, in addition, through an improvement in the benefit of newborn care would allow a more solid execution within the quality of the administrations that occurs within the parenteral nutrition.

In the present work, a retrospective study of a sample of 25 neonates whose feeding was parenteral was carried out, this from January to June 2020 at the Hospital Clínica Niño Josué del Cantón El Guabo, in the province of El Oro (Ecuador).

100 % of the neonates presented out-of-range values for the total bilirubin (BT) and 56, 52 %direct bilirubin (BD) tests during the time that parenteral nutrition was administered. Between 30 to 47% of the patients presented out-of-range values for their TGO and TGP enzymes, confirming the presence of cholestatic syndrome with these parameters.

Parenteral nutrition (PN) protects the lives of many premature babies and critically ill neonates; however, its prolonged use causes hepatic cholestasis. The increased survival rates of premature infants and neonates requiring intensive care make cholestasis related to enteral nutrition a clinical challenge of interest.

ADJUNTO PDF:	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
CONTACTO CON AUTOR:	TELEFONO: 0959226413	E-mail: Giselakatherine_1987@hotmail.com
CONTACTO EN LA INSTITUCIÓN:	Nombre: Universidad de Guayaquil. Facultad de Ciencias Químicas	
	Teléfono: 042284505	
	E-mail: secretariafcq@ug.edu.ec	

ANEXO X.- DECLARACIÓN EXPRESA

DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y DE AUTORIZACIÓN DE LICENCIA GRATUITA INTRANSFERIBLE Y NO EXCLUSIVA PARA EL USO NO COMERCIAL DE LA OBRA CON FINES NO ACADÉMICOS FACULTAD_DE CIENCIAS QUIMICAS PROGRAMA DE MAESTRIA EN FARMACIA CON MENCIÓN EN FARMACIA CLINICA LICENCIA GRATUITA INTRANSFERIBLE Y NO COMERCIAL DE LA OBRA CON FINES NO ACADÉMICOS

Yo, Gisela Katherine Fernández Valarezo, con C.C. No 0704883628, certifico que los contenidos desarrollados en este trabajo de titulación, cuyo título es **“Estudio de Farmacovigilancia de Nutrición Parenteral Asociada al Síndrome Colestásico Neonatal De Clínica Hospital Niño Josué Periodo Enero A Junio 2020”** son de mi absoluta propiedad y responsabilidad, en conformidad al Artículo 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN*, autorizo la utilización de una licencia gratuita intransferible, para el uso no comercial de la presente obra a favor de la Universidad de Guayaquil.



Firmado electrónicamente por:
**GISELA KATHERINE
FERNANDEZ
VALAREZO**

Gisela Katherine Fernández Valarezo

C.C: 0704883628

RESULTADO SISTEMA ANTIPLAGIO

Ciudad de Guayaquil, 22 de agosto de 2021

Porcentaje de similitud la versión aprobada del trabajo de titulación.

El presente trabajo de titulación denominado "ESTUDIO DE FARMACOVIGILANCIA DE NUTRICIÓN PARENTERAL ASOCIADA AL SÍNDROME COLESTÁSICO NEONATAL DE CLÍNICA HOSPITAL NIÑO JOSUE PERIODO ENERO A JUNIO 2020" de la estudiante B.Q.F Gissela Katherine Fernández Valarezo, de la Maestría en Farmacia mención Farmacia Clínica. Presenta un 2 % de similitud de acuerdo al análisis de la plataforma URKUND

Analyzed Document

Submitted:

Submitted By:

Significance:

Sources included in the report:

Instances where selected sources appear



El trabajo se encuentra firmado por:
**WALTER ENRIQUE
MARISCAL SANTI**

TUTOR DE TRABAJO DE TITULACIÓN
Q.F. WALTER MARISCAL SANTI MSC
C.I: 0907249080
E-mail: abqfmariscal@hotmail.com



ANEXO V. - CERTIFICADO DEL DIRECTOR DE TRABAJO DE TITULACION

Guayaquil, 18 de agosto 2021

Q.F. WALTER FIARISCAL SANTI, Fgs.
Decano de la Facultad de Ciencias Químicas
Universidad de Guayaquil

De mis consideraciones:

Envío a Ud. el Informe correspondiente a la tutoría realizada al Trabajo de Titulación denominada "ANÁLISIS DE LA ACTIVIDAD ENZIMÁTICA DE LA ALFA-AMILASA EN UNO DE LOS PRODUCTOS DE LA INDUSTRIA ALIMENTARIA" de la Estudiante, Lic. Katherine Fernández Alarce de la maestría en Farmacia con mención en Farmacia Clínica, indicando que ha cumplido con todos los parámetros establecidos en la normativa vigente

- El trabajo es el resultado de una investigación.
- El estudiante demuestra conocimiento profesional integral.
- El trabajo presenta una propuesta en el área de conocimiento *(opcional según la modalidad)*
- El nivel de argumentación es coherente con el campo de conocimiento.

Adicionalmente, se adjunta el certificado de porcentaje de similitud (firmado), la versión aprobada del trabajo de titulación, el registro de tutorías y la rúbrica de evaluación del trabajo de titulación.

Dando por concluida estatutariamente el trabajo de titulación, CERTIFICO, para los fines pertinentes, que la estudiante está apta para continuar con el proceso.

Atentamente,



WALTER ENRIQUE
FIARISCAL SANTI

O.F. WALTER FIARISCAL SANTI, Fgs.
DIRECTOR DE TRABAJO DE TITULACION
C.I. 0907249080

INDICE

Capítulo 1

1.0 Introducción.....	1
1.1 Planteamiento del problema	1
1.2 Delimitación del problema	3
1.2 Formulación del problema.....	3
1.3 Justificación del problema.....	3
1.4 Justificación del problema.....	3
1.5 Objeto de Estudio.....	4
1.6 Objetivo general	4
1.7 Objetivos específicos	4
1.8 Novedad Científica.....	5

Capítulo 2

2.1 Teorías generales	6
2.2 Nutrición parenteral en recién nacidos pretérmino.....	27
2.3 Tipos de Nutrición Parenteral.....	29
2.4 Composición de la nutrición parenteral.....	30
2.5 Seguridad y compatibilidad de la fórmula de nutrición parenteral.....	35
2.6 Instalaciones del laboratorio o central de preparación de nutrición parenteral.....	39
2.7 Parámetros bioquímicos y monitoreo de soporte a la nutrición parenteral.....	40
2.8 Reacciones adversas y complicaciones asociadas a la nutrición parenteral en neonatos	42
2.9 Definición de colestasis, etiología y fisiopatología.....	44
2.10 Farmacovigilancia en pacientes prematuros con nutrición parenteral total.....	46

Capítulo 3

3.0 Metodología.....	53
3.1 Enfoque de la investigación.....	53
3.2 Modalidad de la investigación	53
3.3 Tipo de investigación.....	53
3.4 Población y Muestra	54
3.5 Operacionalización de Variables	54
3.6 Hipótesis	55
3.7 Técnicas e Instrumentos	55

Capítulo 4

4.0 Análisis e Interpretación de resultados	56
4.1 Análisis de los resultados.....	56
4.2 Interpretación de resultados.....	56

Capítulo 5

5.0 Propuesta	58
5.1 Aporte de la Investigación	58
5.2 Institución ejecutora.....	58
5.3 Beneficiarios	58
5.4 Ubicación.....	59
5.5 Equipo técnico responsable	59
5.6 Antecedentes de la propuesta.....	59
5.7 Justificación.....	60
5.8 Análisis de factibilidad	62
5.9 Fundamentación científico – técnica	63
5.10 Propuesta.....	63

Conclusiones y Recomendaciones

Conclusiones	65
Recomendaciones	66

Bibliografía.....	67
--------------------------	-----------

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Necesidades de proteínas y energía a alcanzar en NP en el RNPT según el peso al nacer.....	27
Tabla 2. Recomendación de líquidos (mL/kg/día) durante el período neonatal	31
Tabla 3. Necesidades de aminoácidos en NP para RNPT y RNT.....	33
Tabla 4. Aportes de minerales y oligoelementos mediante NP en RNPT y RNT	34
Tabla 5. Recomendaciones de vitaminas en NP para el RNPT y lactantes	35
Tabla 6. Seguimiento paraclínico del paciente con NP	41
Tabla 7: Operacionalización de Variables	54

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Indicaciones de la nutrición parenteral en recién nacidos	28
Figura 2. Factores asociados con la aparición de afectación hepática asociada a la nutrición parenteral	43
Figura 3. Colestasis: disminución o interrupción del flujo de bilis.....	44
Figura 4. Mecanismos de colestasis asociada a nutrición parenteral: ausencia de estímulos entéricos.....	45

ANEXOS

Anexo 1: Información de Neonatos Seleccionados para el Estudio

Anexo 2: Esquema de Nutrición Parenteral Suministrada

Anexo 3: Marcadores Clínicos de Colestasis Determinados en el Grupo de Estudio

Anexo 4: Neonatos con Marcadores Clínicos de Síndrome Colestásico Fuera de Rango Dentro del Grupo.

CAPÍTULO 1

1.0 INTRODUCCIÓN

1.1 Planteamiento del problema

La accesibilidad a la nutrición parenteral (NP) ha avanzado en la supervivencia del recién nacido después de la resección del tracto gastrointestinal, en niños con diarrea y en los recién nacidos prematuros (1).

A pesar de los esfuerzos de los organismos de control, el subregistro de estas reacciones en Farmacovigilancia es común, y se demuestra con una recurrencia más prominente en la información relacionada con los neonatos. Algunos autores indican que las causas de este subregistro pueden deberse a desafíos para establecer la conclusión de la respuesta desfavorable, sobrecarga de trabajo en los centros de curación, problemas relacionados con los marcos de farmacovigilancia y posibles conflictos de intereses (2).

A pesar de que el aumento de la nutrición parenteral total (NPT) ha mostrado una increíble utilidad para disminuir la morbimortalidad en los recién nacidos, el uso prolongado se ha relacionado con un aumento transitorio de enzimas hepáticas, mismas que pueden normalizarse después de suspender dicho tratamiento; en cualquier caso, la administración tardía se relaciona con complicaciones que influyen en el sistema hepatobiliar, como esteatosis, esteatohepatitis, colangitis, fibrosis, cirrosis y colestasis (3).

Se ha demostrado, tanto a través de estudios de laboratorio como clínicos, que la exposición a la luz de las soluciones de nutrición parenteral (NP) que contienen aminoácidos o lípidos, particularmente si contienen vitaminas o trazas de éstas, se generarán peróxidos. y otros

elementos de degradación. Tanto la luz natural como la artificial, y en particular la fototerapia, contribuyen a la formación de estos peróxidos. La formación de los peróxidos puede crear efectos adversos en el recién nacido, lo que puede agravar o comprometer su evolución clínica. La pertinencia clínica de proteger la nutrición parenteral (NP) de la luz es más prominente en los niños recién nacidos prematuros, ya que esta población tiene requisitos dietéticos más altos y velocidades de infusión más lentas. Los hidroperóxidos son citotóxicos y, por lo tanto, suponen un riesgo adicional a la ya frágil situación de estos pacientes (4).

Con la aplicación de una guía de observación directa, era concebible confirmar y observar que hay una fracción de información en torno al control de la administración de nutrición parenteral total (NPT), y una de las más variables es la falta de capacitación en esta (5).

Las respuestas imprevistas y dañinas a los medicamentos se encuentran entre las diez principales causas de defunción en el mundo. La mayoría de las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) se pueden prevenir, pero pese a esto influyen en las personas de todos los países y, en unos pocos casos, los costos relacionados con las RAM (por ejemplo, en relación con la hospitalización, la cirugía y la mala eficacia) superan el costo de los medicamentos (6).

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) pueden ser un tema de consideración, dada la escasez de información sobre la seguridad de los medicamentos dentro de la población neonatal. Estas, representan un tema realmente crítico en las unidades de cuidados graves neonatales, y se sabe mundialmente, que la mayoría de estos eventos no son notificados (7).

1.2 Delimitación del problema

En aras del mejoramiento de los servicios médicos, los gobiernos y otras entidades deben incrementar la recurrencia de la realización de estudios de Farmacovigilancia en nutrición parenteral. Estas consideraciones permitirían una ejecución más sólida dentro de la calidad de las administraciones que se dan dentro de la Nutrición Parenteral Total (NPT). Primero, a través del establecimiento de criterios, objetivos y necesidades, y, además, a través de una mejora en el beneficio de la atención al recién nacido. La necesidad de un estudio de Farmacovigilancia robusto busca mejorar el servicio de atención en neonatología, precautelando así una nutrición adecuada dentro de este grupo etario.

1.3 Formulación del problema

¿Es necesario un estudio de Farmacovigilancia en neonatos con Síndrome Colestásico Neonatal que reciben nutrición parenteral en la Clínica Hospital Niño Josué durante el periodo enero a junio 2020?

1.4 Justificación del problema

La nutrición parenteral (NP) en pacientes pediátricos se describió por primera vez en la década de 1940 y se ha utilizado ampliamente durante 60 años desde este informe. La disponibilidad de la nutrición parenteral (NP) mejora la supervivencia de los bebés después de una resección gastrointestinal extensa, en pacientes pediátricos con diarrea persistente y en bebés prematuros (8).

La nutrición parenteral es un tratamiento muy importante porque puede proporcionar al paciente la nutrición básica necesaria por vía intravenosa. Es un aspecto fundamental del papel de los Bioquímicos Farmacéuticos la monitorización parenteral de fármacos, a través

de una adecuada valoración de cualquier incremento de los valores séricos de bilirrubina total, bilirrubina directa, aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) ya que la colestasis es una complicación que se puede presentar en la segunda semana de la aplicación de la nutrición parenteral (9).

Este trabajo nos permitirá determinar la incidencia de colestasis que se presenta en Clínica Hospital Niño Josué, comparándola con unidades neonatales de otros países, por lo que se deja una base de datos que puede ser utilizada para futuras investigaciones.

1.5 Objeto de estudio

Este estudio corresponde a la especialidad de Farmacia Clínica y está relacionada a las Ciencias Farmacéuticas y al estudio de Farmacovigilancia en neonatos con Síndrome Colestásico Neonatal que reciben nutrición parenteral.

1.6 Objetivo general

Evaluar los factores de riesgo que se presentaron a causa del síndrome colestásico relacionado con la alimentación parenteral en la unidad de cuidados intensivos neonatales en la Clínica Hospital Especializado en Ginec Obstetricia “Niño Josué” mediante la revisión de las historias clínicas

1.7 Objetivos específicos:

- Determinar la prevalencia de colestasis neonatal relacionada con nutrición parenteral en los pacientes prematuros que ingresan a cuidados intensivos neonatales.
- Analizar las características de las pruebas bioquímicas que presentaron los pacientes neonatales para evaluar el desarrollo de síndrome colestásico.
- Determinar las complicaciones que se presentaron durante la administración de la nutrición parenteral.

1.8 Novedad científica

La nutrición parenteral a nivel hospitalario requiere un idóneo diseño de un estudio de Farmacovigilancia. En este sentido, hemos pasado de un medio de nutrición cotidiano a un medio de nutrición con un monitoreo adecuado en neonatos con síndrome colestásico.

CAPÍTULO 2

Marco Teórico

2.1. Teorías generales

2.1.1 Generalidades de la Farmacovigilancia

2.1.1.1 Contexto histórico de la Farmacovigilancia

La Farmacovigilancia (FV) es definida por la Comisión Europea (UE) como el “Proceso y ciencia de monitorear la seguridad de los medicamentos y tomar medidas para reducir los riesgos y aumentar los beneficios de los medicamentos”. Los sistemas internacionales de Farmacovigilancia tienen como objetivo controlar la relación riesgo / beneficio de los medicamentos, así como mejorar la seguridad de los individuos. Las actividades de Farmacovigilancia incluyen: recopilar y gestionar datos sobre la seguridad de los medicamentos, examinar informes de casos individuales para detectar nuevas "señales", gestión proactiva de riesgos para minimizar cualquier riesgo potencial asociado con el uso de medicamentos, comunicar e informar a las partes interesadas y a los pacientes. Esta perfecta vigilancia posterior a la comercialización, cuyo objetivo principal es proteger al público, permite a las AC (autoridades de control) modificar, sobre la base de señales recién descubiertas, las características resumidas del producto (Inserto o Ficha Técnica), publicadas por el titular de la autorización de comercialización (TAC). para cualquier medicamento nuevo en el primer arranque del mercado. Las raíces etimológicas de la palabra “Farmacovigilancia” son: Pharmakon (griego) = sustancia medicinal y Vigilia (latín) = vigilar (10).

La Farmacovigilancia per sé empezó en el año 1848, cuando una joven (Hannah Greener)

inglesa murió después de recibir anestesia con cloroformo antes de que le quitaran una uña infectada. Sir James Simpson había descubierto que el cloroformo era un anestésico más seguro y potente y lo había introducido en la práctica clínica. La causa del fallecimiento de Hannah fue investigada, sin embargo, no pudo identificarse a plenitud, se atribuyó una arritmia letal o una aspiración pulmonar (11).

Como resultado de otros decesos y alertas levantadas por los Médicos y dada la preocupación de la comunidad en torno a la seguridad de la anestesia, una publicación inglesa (*The Lancet Journal*) creó una comisión para ahondar en este tema. La comisión exhortó a los especialistas ingleses, incluyendo a los Médicos de las colonias inglesas, a informar sobre los fallecimientos provocados por la anestesia, siendo estos resultados publicados por la revista referida en el año de 1893 (12).

El 30 de junio de 1906 se promulgó la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Medicamentos, que estipulaba que los medicamentos deben ser puros y limpios. Además, en 1911, la organización prohibió las afirmaciones falsas sobre las indicaciones de fármacos. En 1937, 107 personas murieron en los Estados Unidos por un elixir de sulfanilamida que contenía dietilenglicol como disolvente. Se pensó que este solvente era la causa de la muerte, pero en ese momento los fabricantes desconocían su toxicidad. Por lo tanto, en 1938 se promulgó la ley federal sobre alimentos, medicamentos y cosméticos. Su propósito era innovar el sistema de salud pública. El nuevo sistema requiere demostrar la seguridad de los medicamentos antes de que puedan ser aprobados en el mercado, lo que introduce la posibilidad de inspecciones a las fábricas de manufactura. En 1938, Dauswait planteó la hipótesis de que el ácido acetilsalicílico (AAS) podría causar melena (oscurecimiento de las heces). Los estudios de toxicidad gastrointestinal del AAS siendo contraindicado en pacientes con úlcera péptica porque se descubrió en 1955 que el AAS puede causar enfermedades gastrointestinales en pacientes con este tipo de padecimiento (úlceras pépticas) (13).

En 1961, se produjo un gran cambio en la Farmacovigilancia europea tras el incidente de la talidomida. El Dr. McBride, un médico australiano, escribió una carta al editor de The Lancet Journal, en la que sugería una conexión entre la malformación congénita de los bebés y la talidomida. Al mismo tiempo, durante una convención pediátrica en Alemania, el Dr. Lenz sugirió una correlación entre malformaciones y talidomida y su sospecha fue publicada en una revista alemana (Welt am Sonntag). En 1973, un estudio retrospectivo mostró la correlación entre las malformaciones congénitas de los bebés y la ingestión de talidomida durante el embarazo. En EE. UU., no se observó incidente alguno con la talidomida, porque el Dr. Kelsey mostró serias dudas sobre la seguridad de la talidomida durante el embarazo. La tragedia de la talidomida sacó a la luz muchos problemas y cuestiones críticas, en particular, la confiabilidad de las pruebas con animales, el comportamiento de la empresa industrial y la importancia de monitorear los medicamentos después de su comercialización. En particular, esta tragedia cambia el sistema de Farmacovigilancia, porque la notificación espontánea de reacciones adversas a los medicamentos se volvió sistemática, organizada y regulada (14).

En 1964, la "Tarjeta amarilla" (YC) se estructuró en el Reino Unido. YC es una forma específica de compilar un informe espontáneo de toxicidad de fármacos. En EE.UU. (1962), se aprobó la enmienda, que requiere datos de seguridad y eficacia de los medicamentos antes de la presentación previa a la comercialización. Como resultado de esta enmienda, los datos de seguridad deben incluir también la prueba de teratogenicidad en tres animales diferentes (15).

En 1966, se inició un estudio piloto del Programa Colaborativo de Vigilancia de Medicamentos de Boston. Fue el primer grupo en realizar investigaciones epidemiológicas para cuantificar los posibles efectos adversos de los medicamentos mediante el monitoreo hospitalario y tuvo un papel esencial en el desarrollo y aplicación de métodos en la epidemiología de los medicamentos. En 1968, se instituyó el Programa de la OMS para la Vigilancia Farmacéutica Internacional y diez miembros participaron en este programa

(Australia, Reino Unido, Estados Unidos, Alemania, Canadá, Irlanda, Suecia, Dinamarca, Nueva Zelanda y Países Bajos)(16).

En 1992, se fundó la Sociedad Europea de Farmacovigilancia (ESoP), convertida en Sociedad Internacional de Farmacovigilancia (IsoP). Los objetivos de esta sociedad eran promover la Farmacovigilancia y mejorar todos los aspectos del uso seguro y adecuado de los medicamentos. En 1995, se creó la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). En 2001, se financió EudraVigilance. Es la base de datos oficial europea para la gestión y análisis de información sobre sospechas de reacciones adversas a medicamentos que han sido autorizados para el mercado o en estudio en ensayos clínicos europeos (17).

En particular, el cambio más notable es la nueva definición en ADR, "reacción a medicamentos nocivos y no intencionales". De hecho, esta definición incluye eventos adversos posteriores al uso de drogas, negligencia médica y uso más allá de los términos de la Licencia de Comercialización, incluido el abuso de drogas y la adicción. Además, la nueva ley introduce una medida para promover las actividades de FV denominada Buenas Prácticas de Farmacovigilancia (BFV). Las Directrices PVF se dividen en dos categorías: módulos que cubren los procedimientos clave de Farmacovigilancia y consideraciones específicas relacionadas con productos o poblaciones. Estos últimos están disponibles para vacunas y productos biofarmacéuticos. La guía también contiene capítulos especiales dedicados a áreas específicas del embarazo y la lactancia materna y la población anciana. En el año 2017, se implementó una nueva plataforma de Eudra Vigilance. De manera general, los registros sanitarios incrementan el acceso a la base de datos de EudraVigilance para facilitar el cumplimiento de las obligaciones de Farmacovigilancia. Estas obligaciones incluyen el monitoreo continuo de los datos de EudraVigilance y el reporte de señales verificadas a la Agencia y a reguladores nacionales, como se describe en las regulaciones de implementación de la Comisión Europea (UE) (18).

2.1.1.2 Buenas Prácticas de Farmacovigilancia

2.1.1.2.1 Metodología en los Sistemas de Farmacovigilancia

Se han descrito diversos métodos utilizados para desarrollar las actividades de Farmacovigilancia:

- Sistema de declaración voluntaria basado en la identificación y detección de efectos secundarios sospechados por los profesionales sanitarios en el trabajo diario y la centralización de esta información. Dentro del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS se emplean estos tipos de métodos.

- Un proceso de Farmacovigilancia que tiene como base la recopilación sistemática y detallada de información sobre todos los posibles eventos adversos causados por una clase particular de medicamentos. Estos métodos se pueden dividir en dos grupos principales.
 - Sistema farmacocéntrico.
 - Sistema centrado en el paciente.

- Estudio epidemiológico. Su propósito es probar la hipótesis, es decir, establecer una relación causal entre la existencia de efectos adversos sobre el fármaco y el uso del fármaco. Estos se ven así:
 - Estudio de cohorte.
 - Estudio de casos y controles.

Uno de los métodos más usuales en Farmacovigilancia implica una notificación voluntaria, también conocida como "Sistema de Tarjeta Amarilla". La notificación sistemática de efectos secundarios y su frecuente análisis estadístico generan advertencias o "señales" sobre el comportamiento farmacológico de la población de nuestra zona. El éxito o el

fracaso de un estudio de Farmacovigilancia se fundamenta en una oportuna notificación de efectos secundarios posibles (19).

2.1.1.2.2 Generalidades de un Sistema de Notificación en Farmacovigilancia

El objetivo más importante de la Farmacovigilancia es identificar los eventos adversos relacionados con el fármaco. Las observaciones clínicas y los informes de efectos secundarios sospechosos suelen ser la forma más rápida y eficaz de generar advertencias (o señales). Los medicamentos específicos eficaces le dan una idea del perfil de seguridad de los medicamentos de uso común (20).

Para habilitar uno de los sistemas de Farmacovigilancia, todos los profesionales médicos que entren en contacto con el paciente que toma el medicamento deben participar en la notificación. Cabe recordar que toda esta información debe ser recopilada por instituciones especializadas, verificada por las autoridades de salud y difundida rápidamente al público. El objetivo es aumentar la seguridad de la administración de medicamentos identificando rápidamente los eventos adversos graves, especialmente los últimos eventos adversos, y determinando la frecuencia de estos. Siendo los grupos de interés usualmente: mujeres embarazadas, personas con disfunción renal o hepática, pacientes con sida, etc. Los objetivos de la notificación de eventos adversos se logran mediante el desarrollo de programas de formación e información para fomentar la participación activa de los profesionales de la salud. Aprender de la experiencia es el objetivo fundamental del sistema de notificación. La notificación en sí misma no mejora la seguridad. Es importante que el sistema de alerta genere una retroalimentación útil (21).

Estos procesos facilitan diferentes formas de aprendizaje y mejora de la seguridad mediante la generación de alertas, la difusión de experiencias, el análisis de tendencias de riesgo y la mejora del rendimiento del sistema de notificaciones de eventos adversos (21).

2.1.1.3. Buenos Procesos de Farmacovigilancia

Los informes espontáneos han sido la piedra angular histórica del componente de Farmacovigilancia de la vigilancia post-comercialización (PMS). El uso máximo científicamente respaldado de estos informes es un objetivo central de la Farmacovigilancia. Las buenas prácticas de Farmacovigilancia (BPFV) se centran en la mejora de los informes que tienen más probabilidades de ser importantes. Paralelamente a cualquier clasificación (presentación) de informes reglamentarios, estos informes deben tener tanto su potencial maximizado como su valor medido. Esa medición debe ser tanto individual como en una serie de casos. Toda la actividad debe estar bien documentada. El objetivo de las BPFV es identificar de forma clara y precisa las reacciones adversas a medicamentos raras, graves, inusuales o inesperadas tan pronto como sea posible después del lanzamiento al mercado. Esto juega con las pocas fortalezas inherentes a este tipo de datos de observación anecdóticos.

Los principios básicos del BPFV de la industria farmacéutica son:

- Eficacia: alerta rigurosa, detección y manejo de señales.
- Eficiencia: céntrese en las reacciones "importantes".
- Coherencia: una opinión corporativa global sobre la naturaleza y el nivel de causalidad de la reacción.
- Validez: las herramientas de evaluación y valoración arrojan resultados correctos (22).

A nivel conceptual, las BPFV son simples: las personas apropiadas a lo largo de los pasos de este proceso necesitan mirar, necesitan ver, necesitan evaluar, necesitan ubicar en

contexto y necesitan informar (cumplir con el 'deber corporativo de advertir'). En la práctica, por supuesto, es mucho más complejo. En el nivel funcional, la historia, la evolución, el tiempo y la pérdida de enfoque han creado un entorno en el que la Farmacovigilancia (FV) ha asumido un papel secundario frente a la presentación de informes de reacciones adversas a medicamentos que cumplen con el tiempo. Para rectificar esta desalineación, se ofrece un proceso fotovoltaico. BPFV para notificaciones espontáneas se propone como un enfoque escalonado: (i) paso 1 - triaje de datos; (ii) paso 2 - adquisición de información; (iii) paso 3 - evaluación de un solo caso; (iv) paso 4 - controles técnicos; (v) paso 5 - serie de casos (evaluación de contenido y contexto); (vi) paso 6 - interpretación; y (vii) paso 7: comunicación.

Este enfoque funcional escalonado corre paralelo a múltiples puntos de decisión definidos por el proceso: ¿Es este informe importante? ¿Podría esta reacción, si es cierta, ser un "asesino de drogas"? ¿Qué es la evaluación de la causalidad de un caso único?

¿Cómo juzgo esa alerta a partir de la matriz de contexto? ¿Cómo juzgo esa alerta a partir de las comprobaciones técnicas? Después de una evaluación de contenido / contexto de una serie de casos, ¿considero que esta alerta es una señal? ¿Cuál es la urgencia de esta señal? ¿Qué grado de esfuerzo e investigación necesitará esta señal de trabajo? ¿Cómo confirmo o valido esta señal? ¿Qué fuentes de datos externas puedo poner en juego? ¿Es importante cuantificar esta señal?, si es así, ¿con qué fuentes de datos o diseños de estudio? ¿Es apropiado notificar a las partes interesadas internas? ¿Es apropiado notificar a las partes interesadas externas? ¿Cómo se puede realizar la reevaluación de riesgo-beneficio más informativa y precisa?

¿Cómo se evalúa el impacto de la reacción en la salud pública? ¿Cuál es el plan de acción de las empresas?

Todas estas preguntas deben formularse activamente a medida que un nuevo informe espontáneo avanza por los pasos de BPFV. Este BPFV y sus puntos de decisión paralelos son adicionales al subproceso utilizado para manejar estos informes para su presentación regulatoria (21).

2.1.1.4. Metodología actual dentro de la Farmacovigilancia

2.1.1.4.1 MÉTODOS GENERADORES DE HIPÓTESIS

- **Notificación de ADR espontánea**

Los médicos (en algunos países, otros profesionales de la salud y también los pacientes) reciben formularios en los que pueden notificar a una autoridad central sobre cualquier sospecha de RAM que detecten. En el Reino Unido, la "tarjeta amarilla" se ha utilizado para este propósito desde 1964. Se proporcionan formularios similares en los blocs de recetas FP10, el Formulario Nacional Británico y otras fuentes. En los Estados Unidos, el formulario MedWatch se utiliza y está ampliamente disponible para los profesionales de la salud para fomentar la notificación (23).

La gran ventaja de la notificación espontánea es que funciona para todas las drogas durante toda su vida; es el único método asequible para detectar reacciones adversas realmente raras. Los datos pueden representar simplemente las sospechas del informante, pero brindan la opinión de un médico o profesional de la salud que atiende a un paciente de la vida real. Las principales debilidades son que hay un gran subregistro y los datos proporcionan solo un "numerador" (el número de informes de cada reacción sospechosa). Sin embargo, el esquema es invaluable y es fundamental que los profesionales de la salud cuenten con los medios para informar sus sospechas (24).

La notificación espontánea ha llevado a la identificación y verificación de muchas RAM graves e inesperadas. Estos hallazgos han dado lugar a que se retiren muchos medicamentos comercializados o se proporcione información adicional para guiar un uso más seguro del

producto. Se pueden emprender una variedad de estudios epidemiológicos formales para generar o probar hipótesis (25).

- **Monitoreo de eventos de prescripción**

Este seguimiento, abreviado como PEM (Prescription Event Monitoring), como se lleva a cabo en el Reino Unido y Nueva Zelanda, representa un método "híbrido", que combina aspectos de la vigilancia de la salud pública y la notificación espontánea con aspectos de estudios epidemiológicos formales. En el Reino Unido, esta importante técnica aprovecha muchas características del Servicio Nacional de Salud Británico (NHS). Dentro del NHS, las recetas escritas por médicos generales se envían, una vez que se han dispensado, a una Autoridad central de precios de recetas (PPA). La PPA proporciona copias confidenciales de ciertas recetas para medicamentos recién introducidos que están siendo monitoreados a la Unidad de Investigación de Seguridad de Medicamentos (DSRU) en Southampton. Seis o doce meses después de la primera prescripción de un fármaco individual en un paciente individual, la DSRU envía un cuestionario de "formulario verde" al médico de cabecera que redactó la prescripción original. Los cambios en los requisitos relacionados con la confidencialidad y el efecto que estos han tenido en PEM se analizan en el capítulo correspondiente de este volumen (26).

Por lo tanto, las recetas proporcionan los "datos de exposición" que muestran qué pacientes han estado expuestos al medicamento que se está monitoreando, y los formularios verdes proporcionan los "datos de resultados" que muestran cualquier evento observado durante el período de monitoreo. Los embarazos, muertes o eventos de especial interés pueden ser

seguidos por contacto entre la DSRU y el médico que prescribe que posee, dentro del NHS, el historial médico de por vida de todos sus pacientes registrados (26).

Las grandes ventajas de este método son que proporciona un numerador (el número de informes) y un denominador (el número de pacientes expuestos), ambos recopilados durante un período de observación conocido con precisión. Además, no ocurre nada que interfiera con la decisión del médico sobre qué medicamento recetar para cada paciente individual, y esto evita sesgos de selección, que pueden dificultar la interpretación de los datos (26).

La principal debilidad de PEM es que sólo se devuelven entre el 50% y el 70% de los formularios verdes, y la experiencia de los pacientes cuyos formularios no se devuelven puede diferir de los que se devuelven. Además, debido a que PEM limita el seguimiento a 6 o 12 meses, no puede identificar eventos de latencia prolongada. Por lo tanto, es de gran importancia que los médicos continúen apoyando el esquema devolviendo los formularios verdes que reciben (26).

Hasta ahora, el PEM ha estudiado unos 90 fármacos y el número medio de pacientes incluidos en cada estudio (el tamaño de la cohorte) ha superado los 10 000. Este es un logro sustancial y un homenaje a los médicos generales que han participado. PEM en el Reino Unido y un programa similar en Nueva Zelanda son únicos en proporcionar un programa de liberación monitoreada que puede detectar o ayudar a refutar nuevas señales en la vida temprana de un medicamento (26).

Un considerable interés se centra en aquellos pacientes que producen reacciones adversas importantes que son demasiado raras para ser detectadas en cohortes de alrededor de 10000 pacientes. ¿Cuántos de estos pacientes tienen errores innatos del metabolismo u otras rarezas que reflejan las características del paciente en lugar del fármaco? No contamos con

las instalaciones adecuadas para investigar las características genéticas y metabólicas de aquellos pacientes que producen estas reacciones adversas de tipo B muy raras (26).

- **Otros métodos de generación de hipótesis**

Se utilizan otros métodos sistemáticos en la generación de señales. En algunos casos, los datos que se recopilan para la vigilancia de la salud pública en general, como los archivos de causas de muerte, los registros de cáncer y los registros de defectos de nacimiento se utilizan para identificar patrones de eventos que podrían estar asociados con el uso de medicamentos. Otros programas, como la vigilancia de casos y controles de defectos congénitos, realizada por el Centro de Epidemiología de Slone, examinan las posibles asociaciones entre los defectos congénitos y los medicamentos recetados y de venta libre. Se están aplicando métodos analíticos que permiten el cribado de enormes cantidades de datos en busca de patrones que puedan desviarse de lo esperado (técnicas de extracción de datos) a bases de datos de informes espontáneos, bases de datos sobre el uso indebido y desviación potencial de drogas y registros de salud de gran población.

- **Métodos de prueba de hipótesis**

- **Estudios de casos y controles y de casos cruzados**

Los estudios de este tipo comparan casos con una enfermedad con controles susceptibles a la enfermedad, pero libres de ella. Con este método, la investigación compara la tasa de exposición en los casos con la tasa de exposición en los controles, ajustando estadísticamente los factores que pueden confundir la asociación. Como ocurre con cualquier estudio clínico o epidemiológico formal, se debe tener mucho cuidado en el diseño. Se necesita una atención especial en la definición de casos para que los casos realmente representen el resultado específico

de interés (por ejemplo, síndrome de Stevens-Johnson y no todos los casos de erupción). También es importante seleccionar un grupo de control adecuado que represente a la población que dio lugar a los casos. Un diseño cuidadoso puede minimizar la cantidad de sesgo en un estudio; También es importante un control adecuado en el análisis. Los estudios de casos y controles han proporcionado un conjunto sustancial de pruebas para las principales cuestiones de seguridad de los medicamentos. Dos ejemplos notables son los estudios que demostraron la asociación entre la aspirina y el síndrome de Reye (Hurwitz et al., 1987) y la evaluación del dietilestilbestrol (DES) y el cáncer de vagina en la descendencia de madres que tomaron DES durante el embarazo (Herbst et al., 1974), 1975). Además, un estudio de casos y controles estableció los efectos protectores de los suplementos vitamínicos prenatales sobre el desarrollo de defectos del tubo neural (Werler, Shapiro y Mitchell, 1993). Los resultados finales de estos estudios presentan una medida del riesgo del resultado asociado con la exposición en estudio, expresado como la razón de probabilidades. Solo en circunstancias muy especiales se puede determinar el riesgo absoluto. Claramente, un aumento bastante pequeño en el riesgo de una afección grave común (como el cáncer de mama) puede ser de mucha mayor importancia para la salud pública que un aumento relativamente grande en un riesgo pequeño (como el carcinoma hepático primario)(27).

Los estudios de casos y controles son más eficientes que los estudios de cohortes, porque sólo es necesario recopilar datos intensivos sobre los casos y controles de interés. Los estudios de casos y controles a menudo se pueden anidar dentro de estudios de cohorte existentes o de ensayos clínicos grandes. Un estudio de casos y controles anidado brinda la capacidad de cuantificar el riesgo absoluto mientras se aprovecha la eficiencia inherente del diseño de casos y controles (27).

El diseño de casos cruzados es un diseño muy útil para la evaluación de eventos que comienzan poco después del inicio del tratamiento. En este diseño, se identifican los casos, pero no los controles. Una asociación de drogas se evalúa comparando la frecuencia de exposición en el momento del evento con la frecuencia de exposición en un momento diferente para los mismos individuos. Este diseño está menos sujeto a sesgos que los estudios de casos y controles porque los individuos actúan como sus propios controles. Al igual que con los estudios de casos y controles, a menos que la experiencia esté anidada dentro de una cohorte más grande, no es posible estimar la tasa absoluta de eventos. Para circunstancias especiales, el diseño de caso cruzado es un diseño muy poderoso en farmacoepidemiología (27).

○ **Estudios de cohorte**

Estos estudios involucran a un gran número de pacientes a los que se les dio seguimiento durante el tiempo suficiente para detectar el resultado de interés. Los estudios de cohortes generalmente incluyen un grupo expuesto y no expuesto, pero también hay estudios y registros de exposición única, enfermedad o seguimiento de la población en general. Los estudios deben diseñarse para minimizar los posibles sesgos. Una ventaja del estudio de cohorte es su capacidad para cuantificar tanto un riesgo absoluto como un riesgo relativo. Los estudios de cohortes se pueden realizar de forma prospectiva, pero dichos estudios suelen ser costosos y requieren mucho tiempo. Los estudios de cohorte retrospectivos se pueden realizar dentro de grandes bases de datos existentes, lo que brinda la ventaja del diseño del estudio de cohorte y las eficiencias inherentes a los estudios que utilizan registros existentes (28).

Los estudios de casos y controles son particularmente útiles para confirmar una señal de seguridad relacionada con un evento raro (menos de 1/1000). Los estudios de cohortes son útiles cuando el resultado aún no se ha identificado o cuando hay varios resultados de interés. Tanto los estudios de casos y controles como los de

cohortes pueden realizarse dentro de grandes bases de datos existentes, asumiendo que la información requerida está disponible (28).

Un ejemplo de las metodologías actuales se puede encontrar en la Organización de Evaluación y Monitoreo de Medicamentos (MEMO). MEMO logra una "vinculación de registros" al unir los datos de prescripción del médico general (los datos de exposición) con los resúmenes de alta hospitalaria (los datos de resultado). Esta actividad se lleva a cabo en Tayside, Escocia, donde (únicamente en el Reino Unido) todos los pacientes tienen un Número de Salud Comunitario (CHNo) personal, que es ampliamente utilizado por las instalaciones del NHS de todo tipo. Las ventajas incluyen la integridad, la ausencia de sesgos introducidos por el estudio en la recopilación de datos y la disponibilidad oportuna de los datos para el análisis. MEMO es un ejemplo de los tipos de bases de datos que se han establecido desde mediados de la década de 1970 que utilizan datos recopilados para otros fines (28).

Estas bases de datos se han utilizado para detectar y evaluar cuantitativamente hipótesis sobre señales de seguridad. Los recursos de datos ahora existen en muchos países, especialmente en América del Norte y Europa occidental. En capítulos posteriores se describirán algunos ejemplos de estos recursos de datos y la aplicación de estas bases de datos para responder preguntas de seguridad importantes (28).

○ **Ensayos controlados aleatorios**

En este método de estudio, un grupo de pacientes se divide en dos en un orden estrictamente aleatorio; A continuación, un grupo queda expuesto y el otro no, de modo que se puedan comparar los resultados. El método es de gran importancia porque la asignación aleatoria del tratamiento elimina algunos de los posibles

sesgos en los estudios observacionales. Sin embargo, tiene un uso limitado (pero importante) como herramienta farmacoepidemiológica porque la mayoría de las reacciones adversas graves son relativamente poco frecuentes; Los ensayos controlados aleatorios (ECA) utilizados en tales contextos pueden, por lo tanto, volverse inmanejables y costosos. Los ensayos grandes y simples se han vuelto más comunes durante la última década para evaluar la seguridad y la eficacia en circunstancias especiales, como el desarrollo de vacunas, la terapia de reemplazo hormonal y los tratamientos para afecciones cardiovasculares comunes (29).

2.1.1.5. Farmacovigilancia en Pediatría

2.1.1.5.1 Farmacodinamia, farmacocinética y farmacogenómica en recién nacidos, lactantes y niños

La farmacovigilancia en niños, y en neonatos y lactantes en particular, presenta algunas características especiales asociadas con la evidencia de que la población pediátrica expuesta a medicamentos puede tener un mayor riesgo de desarrollar RAM y puede experimentar eventos adversos peculiares relacionados con el medicamento. Esta observación puede explicarse por el hecho de que los sistemas y órganos de los niños experimentan un proceso de maduración durante el crecimiento. El proceso de crecimiento en sí no es lineal, sino que se caracteriza por cambios dinámicos específicos de la edad que afectan la tasa de absorción, distribución, metabolismo y capacidad de excreción de los fármacos en recién nacidos (de 0 a 27 días de vida), lactantes y niños pequeños (28 días a 23 meses de edad), niños (de 2 a 11 años) y adolescentes (de 12 a 17 años), según la clasificación de edad pediátrica internacionalmente aceptada de la EMA. Las enfermedades en recién nacidos, lactantes y niños pueden ser cualitativa y cuantitativamente diferentes de las observadas en pacientes adultos, y tanto los beneficios como los riesgos de las terapias con medicamentos pueden ser únicos en esta población. Las enfermedades crónicas pueden requerir tratamientos de larga duración, de modo que tanto la frecuencia como las características clínicas de las reacciones adversas eventualmente observadas pueden ser

diferentes según la edad y la etapa de crecimiento y desarrollo. El balance riesgo / beneficio de los tratamientos farmacológicos durante la infancia y la niñez debe considerarse una variable continuamente cambiante, que debe ser sometida periódicamente a reevaluación de acuerdo con las características fisiológicas modificantes durante la maduración. Además, los rápidos cambios de masa corporal y composición están asociados con desafíos adicionales en la identificación de regímenes de dosificación adecuados a administrar de acuerdo con la etapa de desarrollo existente (30).

La farmacodinámica en los niños no es la misma que en los adultos y los cambios en el desarrollo pueden alterar tanto la acción de un fármaco como la respuesta del organismo al mismo. Sin embargo, se dispone de poca información sobre aspectos farmacodinámicos específicos en la población pediátrica. Las interacciones fármaco-receptor parecen depender directamente de ciertos cambios del desarrollo relacionados con la edad. El receptor GABA-A sufre cambios de desarrollo durante la vida posnatal, que pueden afectar el desarrollo neurológico y los trastornos asociados, así como el tratamiento farmacéutico de los seres humanos durante el desarrollo. Se ha sugerido que los receptores GABA-A pueden cambiar de un modo excitador a uno inhibitorio durante el desarrollo temprano, y esta hipótesis puede ayudar a explicar las convulsiones paradójicas que a veces se observan en los bebés después de la exposición a las benzodiazepinas. Se ha demostrado que las necesidades de opioides en los recién nacidos son menores en comparación con los niños mayores como resultado de los cambios de maduración que afectan a los receptores de opioides, con importantes implicaciones para la analgesia farmacológica en estos pacientes. Otro ejemplo de diferencias farmacodinámicas durante el desarrollo es el efecto inmunosupresor de la ciclosporina. De hecho, los bebés presentaron una mayor sensibilidad a la ciclosporina en comparación con los niños mayores y los adultos. Los canales y transportadores también están sujetos a la maduración del desarrollo, como se demostró indirectamente en estudios realizados en pacientes con tubulopatías con pérdida de sal. Se informa que los transportadores de electrolitos transepiteliales están involucrados en un

proceso de maduración dinámica que se considera responsable de una respuesta diurética aumentada para tiadizar los diuréticos tanto en bebés prematuros como a término (30).

Por otro lado, se sabe mucho más sobre la farmacocinética en la población pediátrica. Los medicamentos pediátricos a menudo se administran por vía oral, ya que esta vía de administración es la más fácil y la mejor aceptada en los niños. En pacientes pediátricos, la absorción de medicamentos administrados por vía oral presenta algunas características especiales relacionadas con el desarrollo continuo de sus organismos en crecimiento. El pH intraluminal gástrico es relativamente más alto en los recién nacidos. Es prácticamente neutral al nacer, que disminuye a 1-3 en las primeras 48 h de vida y finalmente aumenta nuevamente hasta la neutralidad en los próximos 10 días de vida. Solo a partir de entonces comienza a disminuir y alcanza el valor de adulto a los 2 años de edad. Como consecuencia, dependiendo de las diferentes propiedades químicas de los medicamentos, generalmente se observan diferencias en la disposición y biodisponibilidad de los medicamentos en los recién nacidos con respecto a los niños mayores o adultos; por ejemplo, los fármacos lábiles al ácido administrados por vía oral se absorben más eficazmente, lo que da como resultado una mayor biodisponibilidad; por el contrario, los fármacos ácidos débiles se absorben mal.

El vaciamiento gástrico se retrasa en recién nacidos y lactantes; esto afecta la velocidad gástrica de eliminación del fármaco y da como resultado un tiempo de absorción más prolongado. Por este motivo, la absorción de paracetamol oral es significativamente menor en los recién nacidos y más retrasada en los prematuros en los primeros días de vida. De hecho, existe una asociación entre la edad posconcepcional y la capacidad de vaciado gástrico con un tiempo de vaciado más prolongado en los bebés más prematuros (31).

La absorción no enteral también está sujeta a diferencias fisiológicas entre recién nacidos, lactantes y adultos. La absorción de medicamentos administrados por vía transdérmica, subcutánea, intramuscular, intravenosa o por inhalación depende de cambios en el

desarrollo relacionados con la relación área de superficie / peso, permeabilidad y perfusión tisular y efecto de primer paso. La absorción transdérmica aumenta en los niños y en particular en los recién nacidos debido a una mayor superficie corporal y una reducción del grosor de la epidermis y del estrato córneo. La absorción intramuscular puede verse afectada por la reducción del flujo sanguíneo muscular en los recién nacidos y puede ser impredecible, ya que varía considerablemente en las primeras semanas de vida; los fármacos administrados por inhalación pueden absorberse de forma más eficaz, lo que da lugar a mayores efectos sistémicos, incluidos los potencialmente tóxicos (31).

Después de la absorción, el fármaco se distribuye a los compartimentos extravasculares. El proceso de distribución depende de las propiedades fisicoquímicas del fármaco, pero también de la velocidad de perfusión y la composición corporal. Existen algunas diferencias de desarrollo entre los recién nacidos y los niños mayores en lo que respecta a la composición corporal. De hecho, los recién nacidos muestran un mayor contenido de agua corporal total y un contenido de grasa corporal total reducido, lo que conduce a una proporción de agua corporal total y grasa corporal más alta y a un mayor volumen total de distribución de moléculas hidrófilas. Los fármacos altamente solubles en agua, como la gentamicina, el fenobarbital, el valproato y el propofol, tienen un mayor volumen de distribución y, en consecuencia, deben administrarse mayores dosis a los bebés para lograr concentraciones terapéuticas (31).

Otra característica de la farmacocinética de los fármacos en los recién nacidos está relacionada con la reducción de las proteínas plasmáticas y las concentraciones de albúmina. Cualitativamente, la capacidad de unión a proteínas en los niños no es tan eficiente como en los adultos, lo que resulta en una fracción libre aumentada de fármacos que afecta su biodisponibilidad (31).

El metabolismo de los fármacos en recién nacidos, bebés y niños pequeños también está sujeto a cambios en el desarrollo. Al nacer, las vías metabólicas de la Fase I y la Fase II son

inmaduras. Las enzimas de fase I son responsables de las reacciones de oxidación, reducción e hidrólisis, principalmente relacionadas con la función de los CYP; Las enzimas de la fase II se ocupan principalmente de los procesos de conjugación (32).

Las enzimas metabólicas se expresan de manera diferente al nacer y experimentan un proceso de maduración continuo en los primeros meses de vida. Una vez que se ha logrado esta maduración, la eficiencia del metabolismo del fármaco se relaciona principalmente con el volumen del hígado y, por lo tanto, depende del crecimiento del hígado (32).

Por último, la excreción de productos farmacológicos, sobre todo si es estrictamente dependiente de la filtración glomerular, está relacionada con la maduración de la función renal. La nefrogénesis es un proceso complejo que comienza en las primeras semanas de vida intrauterina y luego continúa en la vida posnatal, con cambios en el flujo sanguíneo renal e intrarrenal. La tasa de filtración glomerular (TFG) se reduce en los neonatos, sobre todo en los prematuros, y se incrementa solo a partir de entonces, alcanzando valores adultos a los 3 meses de vida. De la misma manera, la secreción tubular se reduce en los recién nacidos y experimenta un proceso de maduración que está casi completo al final del primer año de vida (32).

Por el contrario, la reabsorción tubular parece estar razonablemente bien desarrollada en los niños; sin embargo, se cree que se produce un mayor desarrollo durante el crecimiento desde la infancia hasta la adolescencia, con un paso fundamental que debe lograrse a los ~ 3 años de edad (33).

Recientemente, se está publicando una cantidad cada vez mayor de datos sobre el papel de la constitución genética en la variabilidad observada en la farmacodinámica y la farmacocinética de los fármacos terapéuticos pediátricos. Se ha demostrado la existencia de una variabilidad interindividual en la disposición y acción de los fármacos. Tiene un origen multifactorial, incluido el genético. Por esta razón, comprender cómo la relación genotipo-

fenotipo puede afectar la farmacocinética y la farmacodinámica de los fármacos es fundamental para aumentar tanto eficacia y seguridad de las medicinas humanas. Sin embargo, el análisis de esta relación en recién nacidos, lactantes y niños es mucho más difícil que en adultos debido a la maduración continua del desarrollo; por lo tanto, se debe considerar la interacción de la ontogenia humana y la constitución genética cuando se hace referencia a los medicamentos pediátricos y sus implicaciones de seguridad (33).

Como ya se mencionó, la expresión relacionada con la edad de las enzimas metabolizadoras de fármacos de fase I y fase II contribuye significativamente a las diferencias farmacocinéticas entre pacientes pediátricos y adultos y, en consecuencia, determina un posible aumento del riesgo de reacciones adversas a los niños; Los polimorfismos en la expresión de genes también son responsables de las diferencias interindividuales en la capacidad de metabolizar. La expresión de los transportadores de fármacos puede afectar la farmacodinámica y sus variaciones alélicas pueden alterar la disponibilidad del fármaco y, en consecuencia, su acción o posible toxicidad. Por ejemplo, las variaciones alélicas en los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP) 1B1 se han asociado con un mayor aclaramiento de metotrexato y toxicidad gastrointestinal en pacientes oncológicos pediátricos (33).

La ontogenia de los transportadores es todavía poco conocida. En conclusión, cabe agregar que los factores dietéticos, ambientales o de comportamiento pediátricos también pueden afectar el metabolismo de los fármacos (33).

2.1.1.5.2 Problemas relacionados con la Farmacovigilancia pediátrica

El creciente número de estudios publicados y advertencias de seguridad de las agencias reguladoras demuestra cómo la conciencia sobre la farmacovigilancia pediátrica ha comenzado a crecer recientemente (34).

Sin embargo, algunos datos recientes demostraron que es necesario mejorar la

farmacovigilancia pediátrica. En los últimos años, el número de informes de ADR en Dinamarca mostró un aumento de 2003 a 2005, seguido de una disminución considerable en 2006 y 2007. De manera similar, los datos estadounidenses mostraron un aumento en el número de informes de ADR de 1999 a 2001, seguido de una disminución en los siguientes 3 años. En Italia, ha habido un pequeño aumento en los informes de RAM pediátricas de 2007 a 2008, pero hubo una pequeña disminución en el número de informes de pediatras de familia (34).

2.2 Nutrición parenteral en recién nacidos pretérmino

Desde la década de 1970, la nutrición parenteral (NP) es utilizada ampliamente en pacientes que no pueden recibir alimentación oral o entera (35). La NP debe cubrir las necesidades básicas y de crecimiento en el niño (36). La nutrición parenteral total (NPT) es una forma especializada que proporciona los requerimientos nutricionales totales de un paciente (3). El recién nacido pretérmino (RNPT) necesita consumir energía para su la termorregulación, el metabolismo basal, en la termogénesis de los alimentos y el crecimiento. Una pequeña parte de esta energía se pierde de forma obligada (orina, heces, sudor). El diseño del preparado de NP se realiza en función del peso del recién nacido (RN), como muestra la Tabla 1 (37). No obstante, los requerimientos proteicos, de glucosa, de lípidos, minerales y oligoelementos deben adecuarse a las necesidades individuales de cada paciente, según los resultados de los estudios clínicos y análisis de laboratorio (38,39).

Tabla 1. Necesidades de proteínas y energía a alcanzar en NP en el RNPT según el peso al nacer (37)

Peso (g)	Proteína g/kg/d	Energía kcal/kg/d	Proteína/E g/100 kcal	Nitrógeno*/E g/100 kcal
500-700	4,0	105	3,8	0,61
700-900	4,0	108	3,7	0,59
900-1200	4,0	119	3,4	0,54
1200-1500	3,9	125	3,1	0,50
1500-1800	3,6	128	2,8	0,45

1800-2200

3,4

131

2,6

0,42

E: energía, *g nitrógeno = g proteína (AA)/6,25

El desarrollo y evolución del recién nacido prematuro depende fundamentalmente de la nutrición parenteral, especialmente en el RN muy prematuro (< 32 semanas de gestación) y RN prematuro extremo (< 28 semanas de gestación) (38). Igualmente, la NP está indicada en RN con muy bajo peso al nacer (< 1000 g), para los que pesan entre 1000-1500 g, pero presentan un retardo de crecimiento intrauterino severo o con problemas de tolerancia alimentaria que por más de 3 días no reciban aporte enteral. Los RN de más de 1500 g al nacer, pero con problemas de tolerancia alimentaria que no reciban aporte enteral por más de 5 días también reciben este tratamiento (39). Estas indicaciones de la nutrición parenteral en recién nacidos están representadas en la Figura 1 a continuación.



Figura 1. Indicaciones de la nutrición parenteral en recién nacidos

La NP no está exenta de riesgos. Tanto en pacientes adultos como en niños, han sido reportadas complicaciones hepatobiliares asociadas a este soporte nutricional. Los beneficios y riesgos que se derivan de su uso deben ser valorados, verificando estrictamente las indicaciones médicas (35). Para la prescripción y la elaboración de soluciones de NP se han establecido normas que optimicen el enfoque terapéutico, a fin de evitar errores de fabricación, maximizar el beneficio clínico y limitar el riesgo de efectos adversos en los

pacientes (36).

Los neonatólogos recomiendan nutrición intensiva desde los primeros días para los RNPT, pues existe evidencia de que esta mejora la evolución clínica, reduce la restricción del crecimiento y favorece el neurodesarrollo, al alcanzar los objetivos calóricos y proteicos precozmente. Para iniciar la NP se sugiere aportar 60 kcal/kg/día, aumentando hasta 90-100 kcal/kg/día en la primera semana y hasta 120 kcal/kg/día a la tercera semana. Los RNPT de bajo peso requieren una consideración especial. La relación proteína/energía (g/100 kcal) en ellos varía en función del peso al nacimiento (37).

Algunos estudios han demostrado que la NP precoz en el RN prematuro < 1.500 g es segura, sin aumentar el riesgo de efectos adversos (38). Por otra parte, la complicación más preocupante asociada a NP prolongada es la insuficiencia hepática asociada a la NP, que ocurre en casos de insuficiencia intestinal grave. Por ese motivo, el uso de emulsiones lipídicas y la estimulación de las enzimas digestivas reducen el riesgo de colestasis. A largo plazo, la NP repercute en el crecimiento normal de los niños (36).

2.3. Tipos de Nutrición Parenteral

El empleo de NP estándar prediseñadas comerciales reduce el riesgo de contaminación, y evita una inadecuada. Son fórmulas tricamerales que contienen electrolitos, vitaminas, y elementos traza, que pueden ser útiles en la NP de corta duración. No obstante, este tipo de preparado no permite la individualización de la NP, ni las correcciones electrolíticas y de composición. Por otro lado, las fórmulas confeccionadas en el propio hospital permiten adecuar los componentes a añadir a las necesidades del paciente, los requerimientos nutricionales, los requerimientos hídricos, o ambos (40).

La nutrición parenteral (NP) puede clasificarse de acuerdo a su composición y a su vía de administración. Según su composición, puede ser parcial o total. La primera se aplica como complemento al aporte realizado por vía enteral si es necesario aportar nutrientes de

baja osmolaridad. Sin embargo, la nutrición parenteral total constituye el único aporte de nutrientes al paciente que así lo requiera. La osmolaridad de los preparados condiciona la vía de administración al paciente. Las mezclas de hasta 900 mOsm son administradas por vías venosas periféricas, siendo de corta duración y para pacientes con requerimientos nutricionales bajos y se denominan Nutrición Parenteral Periférica (NPP). Si la osmolaridad es mayor que 900 mOsm, la Nutrición Parenteral Central (NPC) es administrada por vía central, es decir por accesos venosos de mayor calibre como la vena cava superior. El empleo de soluciones hiperosmolares debe ser evitado en los RNPT, pues puede producir hemorragia intracraneal. Altas concentraciones de glucosa en el niño muy grave pueden llevar a una hiperglicemia acentuada o al coma hiperosmolar (41,42).

En aras del avance de las disciplinas de la Nutrición artificial (enteral y parenteral), la Terapia nutricional, el Apoyo nutricional, la Nutrición clínica y hospitalaria, y el Metabolismo, la Federación Latinoamericana de Terapia Nutricional, Nutrición Clínica y Metabolismo (FELANPE) reúne a las sociedades, asociaciones y colegios de profesionales. Esta es una entidad sin fines de lucro, de carácter científico, y de acuerdo con sus estatutos, solo puede estar representada en la FELANPE una sociedad nacional por cada país. La Asociación Ecuatoriana de Nutrición Parenteral y Enteral (ASENPE), registrada en el Ministerio de Salud Pública del Ecuador, es la única asociación nacional que pertenece a la FELANPE. La ASEMPE tiene como objetivos orientar sobre la terapia nutricional para fortalecer los servicios hospitalarios del país (43).

2.4. Composición de la nutrición parenteral

Para cumplir con la premisa de obtener el máximo de beneficios con el mínimo riesgo al emplear la NP, el diseño de la fórmula requiere de mucho cuidado. Antes de diseñar la fórmula de NP, es esencial conocer la demanda de micronutrientes y requerimiento energético-proteico del paciente. Debe tenerse en cuenta el estado nutricional y metabólico

e intentar mantener los depósitos energéticos y conseguir una retención nitrogenada (40,44).

La formulación de la NP debe cubrir las necesidades de electrolitos, fundamentalmente de potasio, fósforo, calcio, cloro, magnesio y sodio. El aporte del sodio generalmente es en forma de cloruro y fosfato. Además, se puede usar acetato, que al transformarse en bicarbonato proporciona ventajas en casos de acidosis. El magnesio se administra como sulfato de magnesio. La precipitación debe evitarse, y debe observarse la relación fosfato-calcio (40).

Los requerimientos de macro y micronutrientes dependen del tipo de parto (prematuro o a término), los requerimientos energéticos, el estado fisiopatológico, el aporte hídrico según la edad cronológica y la tolerancia a los diferentes componentes de la nutrición. Mientras menor sea la edad gestacional y el peso de nacimiento, mayor deberá ser el aporte proteico en la formulación de NP para neonatos (44).

- Líquidos y electrolitos:

En el período neonatal, los requerimientos hidroelectrolíticos por unidad de masa corporal son muy altos. El RNP y en el RNT requieren un aumento gradual del aporte hídrico (40). La recomendación de líquidos (mL/kg/día) durante este período neonatal está descrita en la Tabla 2.

Tabla 2. Recomendación de líquidos (mL/kg/día) durante el período neonatal (40)

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Estable
RNT	60-120	80-120	100-130	120-150	140-160	140-180	140-160
RNP ≤ 1500	60-80	80-100	100-120	120-150	140-160	14-160	140-160
RNP > 1500	80-90	100-110	10-130	30-150	140-160	160-180	140-160

RNP: recién nacidos pretérmino; RNT: recién nacidos a término

Los aportes hídricos en el RNT y especialmente en el RNPT deben ser ajustados a su fase de adaptación postnatal. Este aporte se divide fundamentalmente en tres fases (37,40):

1. Fase de transición (primeros 2-6 días). En este periodo se produce la máxima pérdida de peso en el RN. Debido a las pérdidas insensibles transcutáneas muy elevadas, en el pretérmino el aporte de líquidos guarda relación inversa con el peso al nacer. En los RNPT de peso > 1.500 gramos, se comenzará con 60-80 mL/kg/día el primer día, y en los de peso < 1.500 g se iniciará con aportes de 80-90 mL/kg/día, con incrementos progresivos en ambos en los días siguientes;
2. Fase de estabilización (5-15 días), las pérdidas cutáneas disminuyen, y la diuresis se incrementa y la excreción de sodio disminuye;
3. Fase de crecimiento estable, caracterizada por un balance positivo de agua y sodio paralelo al incremento ponderal.

- **Requerimientos proteicos:**

Las proteínas son esenciales para mantener la masa corporal magra. Su aporte debe favorecer la síntesis proteica sin producir complicaciones hepáticas y/o renales, y minimizar el catabolismo proteico inducido por el estrés y el ayuno. Se suministran en forma de soluciones de aminoácidos (AA), con una proporción adecuada de AA esenciales y no esenciales. La taurina puede corregir la colestasis neonatal y evitar la alteración retiniana. La cisteína es un sustrato para el glutatión y por ello tiene propiedades antioxidantes. La utilización de los AA en el RNPT es segura desde el primer día, evitando el balance nitrogenado negativo con un aporte mínimo de 1,5 g/kg/día. La Tabla 3 recopila los aportes recomendados de este tipo de nutriente según la edad (37).

Tabla 3. Necesidades de aminoácidos en NP para RNPT y RNT (37)

Edad	Gramos / kg peso / día (Pacientes estables)	
	Recomendaciones	Límites
RNPT	3-4	1,5-4
RNT	2,3-3	1,5-3

- Requerimientos de lípidos:

Los lípidos contienen elevada densidad calórica, y son fuente de ácidos grasos esenciales (AGE) importantes para el neurodesarrollo (especialmente en RNPT). Además, disminuyen la osmolaridad de las soluciones de NP, mejoran el balance de nitrógeno y evitan los efectos negativos de la sobrecarga de glucosa. La cantidad por emplear en la NP debe suponer un 30-35% del valor calórico total (VCT) y un 35-40% del aporte de kilocalorías no proteicas de la formulación. En el recién nacido prematuro (RNP), los requerimientos de ácido linoleico son de 250 mg/kg, mientras que en el recién nacido a término (RNT), de 100 mg/kg/día. En los dos primeros días de vida en los RNPT de muy bajo peso al nacer, el aporte de lípidos parece ser seguro y no se han demostrado efectos adversos sobre el pulmón o sobre la toxicidad de la bilirrubina. No obstante, según los niveles de triglicéridos y colesterol total en la sangre será la tolerancia a las grasas. La reducción del aporte de lípidos se recomienda cuando los niveles de triglicéridos son superiores a 300 mg, y niveles de 400 mg obligan a su retirada y a la reducción del aporte energético (37,40).

- **Requerimientos de minerales y oligoelementos:**

Los minerales empleados en la NP son calcio, fósforo y magnesio. La administración de NP precoz agresiva (AA inicial > 2 g/kg/día) debe tener en cuenta las necesidades de fósforo y calcio para evitar hipofosfatemia y/o hipercalcemia. Para ello, a estos pacientes se les realiza una monitorización estricta del metabolismo fosfo-cálcico. Los oligoelementos son metales cuyos niveles de normalidad en la sangre son muy bajos (ppm). Al ser hidrosolubles, cuando existe un aumento de pérdidas de fluidos (sudor, orina) la pérdida de estos elementos aumenta. En las fórmulas de NP suelen administrarse todos en una única mezcla, o puede proporcionarse algún elemento aislado como el zinc. Cuando se adicionan a soluciones ternarias, tanto el hierro como el cobre favorecen la peroxidación. Por ese motivo, se recomienda administrar zinc diariamente si la NP es mixta (con enteral) y el resto de los oligoelementos de forma regular. Es importante monitorizar los niveles de cobre y magnesio, pues la adición diaria de esos oligoelementos puede condicionar un excesivo aporte los mismos. El manganeso es un tóxico hepático y del sistema nervioso central cuando se administra a elevadas dosis. El cobre y manganeso se deben limitar en caso de colestasis. En caso de enfermedades renales el selenio, molibdeno y cromo deben restringirse (37,38,40). La Tabla 4 muestra los aportes de minerales y oligoelementos mediante NP en RNPT y RNT.

Tabla 4. Aportes de minerales y oligoelementos mediante NP en RNPT y RNT

Elemento		RNPT	RNT
		/kg/día	/kg/día
Minerales	Calcio (mg)	60-80	40-60
	Fósforo (mg)	45-70	30-45
	Magnesio (mg)	4-7	3-6
		µg/kg/día	µg/kg/día
Oligoelementos	Fe	200	50-100
	Zn	450-500	250 hasta los 3 meses
	Cu	20	20
	Se	2-3	1-3

Cr	0-6 meses 0,0006	
Mn	1	1
Mo	1	0,25
I	1	1

Fuente: Adaptado de (37)

- **Requerimientos de vitaminas:**

Las vitaminas, tanto liposolubles como hidrosolubles, se añaden a la NP cuando existe déficit alimentario grave (40). Los niveles de vitamina A deben ser monitorizados, fundamentalmente en pacientes con diálisis, pues la vitamina A no es dializada, y si están elevados no aportarla en la NP (38). Las recomendaciones con relación al aporte de vitaminas para el RNPT se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Recomendaciones de vitaminas en NP para el RNPT y lactantes

Vitamina	RNPT (dosis/kg/día)	Lactante (dosis/kg/día)
A (μg) ¹	210-455	150-300
E (mg)	2,8-3,5	2,8-3,5
K (μg)	10	10
D (μg) ¹	1-4	3,2
C (mg)	15-25	15-25
B ₁ (mg)	0,2-0,35	0,35-0,5
B ₂ (mg)	0,15-0,2	0,15-0,2
B ₃ (mg)	4-6,8	4-6,8
B ₅ (mg)	1-2	1-2
B ₆ (mg)	0,15-0,2	0,15-0,2
Biotina (μg)	5-8	5-8
Folato (μg)	56	56
B ₁₂ (μg)	0,3	0,3

B₁ (tiamina); B₂ (riboflavina); B₃ (niacina); B₅ (pantoténico); B₆ (piridoxina).

Equivalencias: 1 μg de vitamina A = 3,3 UI; 1 μg de vitamina D = 40 UI.

¹RNPT (recién nacido pretérmino) con enfermedad pulmonar: 450-850 μg .

Fuente: Adaptado de: (37)

2.5. Seguridad y compatibilidad de la fórmula de nutrición parenteral

Habitualmente, uno de los métodos empleados en la atención del recién nacido enfermo es la administración parenteral de agua, electrolitos y glucosa. La nutrición parenteral total está compuesta además por vitaminas, lípidos y aminoácidos. Mientras más compleja sea la mezcla, mayor es el riesgo de la NP (39).

Las soluciones de NP pueden formar precipitados o formar mezclas inestables, debido a la diferente naturaleza química de los componentes que conforman la mezcla (grasas, electrolitos, aminoácidos, micronutrientes e hidratos de carbono). Para prevenir los efectos perjudiciales que esto puede provocar en el paciente, es necesario conocer los factores que limitan la estabilidad y seguridad de la fórmula. Es importante tener en cuenta la estabilidad de los componentes, la compatibilidad con otros fármacos, y las condiciones necesarias para su correcto almacenamiento, distribución y administración (40).

Algunos parámetros bioquímicos pueden provocar inestabilidad en la fórmula de NP. Factores tales como el pH (tanto de las soluciones empleadas como el final de la nutrición parenteral), la temperatura, la concentración de los iones mono- y divalentes, la presencia de catalizadores (cobre) pueden propiciar la precipitación de los componentes de la mezcla y condicionar la inestabilidad de la preparación (40).

El principal problema de compatibilidad en las formulaciones de NP es la precipitación de fosfato cálcico (45). Son varios los factores que ocasionan esta precipitación:

- Alta concentración de calcio y fosfato;
- Aumento del pH de la solución;
- Composición y concentración de la solución de aminoácidos;
- Bajas concentraciones de glucosa y aminoácidos;

- Altas temperaturas;
- Almacenamiento prolongado;
- Velocidad de infusión lenta favorece la cristalización;
- La precipitación de sales es favorecida con la presencia de heparina asociada a calcio y lípidos.

El uso de filtros en la administración y la utilización de sales orgánicas de calcio y fosfato (gluconato cálcico y glicerolfosfato monosódico) evita la precipitación fosfocálcica. Las fuentes orgánicas de fosfato tienen muy poca probabilidad de precipitar, pues se disocian mucho menos que las inorgánicas. La disminución de la temperatura no favorece la disociación de las sales orgánicas de calcio. Con menos calcio libre, la probabilidad de precipitación disminuye. Concentraciones elevadas de glucosa y aminoácidos favorecen un pH ácido, y actúan como tampón impidiendo que el pH aumente. De este modo evitan la formación de complejos con fosfato y calcio. Si se adiciona primero el fosfato y luego el calcio, se ha comprobado experimentalmente que la precipitación es menor (40,45).

Por otra parte, una alta concentración de glucosa puede provocar hiperglucemia. Diferentes estudios han demostrado que esta afección está relacionada con mayores necesidades ventilatorias y una estancia prolongada en pacientes sépticos, causa mayor riesgo de infección, alteración de la función hepática, esteatosis, hiperlipidemia y colestasis. Por esos motivos, el aporte de glucosa debe ser ajustado según la necesidad individual de cada paciente (38).

Otro aspecto a tener en cuenta es la contaminación por aluminio. Este metal puede ser procedente tanto de la materia prima como del proceso de fabricación, o de los envases utilizados en la preparación de NP. El exceso de este aluminio administrado por vía intravenosa puede depositarse en hueso, hígado, cerebro y otros tejidos pudiendo producir

complicaciones graves. Por ello, para intentar disminuir su aporte sobre todo en neonatología y en pacientes con NP largo plazo, es importante conocer el contenido de aluminio de las soluciones (45).

En cuanto al aporte lipídico, en mezclas ternarias, las concentraciones de lípidos menores a 10 g/L se desestabilizan, pudiéndose producir rotura de la emulsión. Al mismo tiempo, la emulsión lipídica es el componente individual más propenso a la proliferación microbiana (40). Además, en caso de colestasis progresiva, el aporte de grasas debe disminuirse o suspenderse temporalmente. La monitorización de los niveles séricos de triglicéridos es indispensable. El cobre y manganeso se excretan por la bilis, por lo que en escenarios de colestasis se recomienda también suspender la administración de estos dos elementos (38).

La estabilidad de la emulsión lipídica se favorece con una alta concentración de AA. Por su efecto tampón, los AA protegen a la emulsión aumentando la estabilidad de la misma. Por el contrario, las soluciones de glucosa influyen de forma negativa si esta se añade directamente a la emulsión lipídica, pues se produce un aumento del diámetro de las gotículas de grasa que puede llevar a la rotura de la emulsión. Del mismo modo, estabilidad de la emulsión disminuye al aumentar la carga electrolítica, fundamentalmente cationes tri (hierro) y divalentes (calcio y magnesio). Concentraciones muy bajas de lípidos y temperaturas extremas también pueden desestabilizar la emulsión (45).

Comparada con las NP para adultos, las NP pediátricas contienen menor concentración de AA y de lípidos, y mayor concentración de calcio y fosfato. Estas características le confieren una menor estabilidad a este tipo de preparación farmacéutica. El fenómeno de coalescencia (irreversible) se produce cuando las gotículas lipídicas se fusionan para formar gotas más grandes, llevando a la rotura de la emulsión (45).

La vía de nutrición parenteral, a no ser que sea estrictamente necesario, no debe ser usada para administrar fármacos y otras sustancias. En el caso de existir argumentos ventajosos, debe tener en cuenta la compatibilidad del medicamento y la estabilidad de la emulsión.

Las propiedades fisicoquímicas de la bolsa pueden alterarse por diversos factores. La adición de fármacos puede causar la formación de agregados o sales. El uso de oligoelementos a altas dosis con algunos medicamentos puede provocar la precipitación de complejos. La insulina, los antihistamínicos H₂, la ranitidina, la famotidina, la cimetidina y las vitaminas son algunos de los fármacos utilizados rutinariamente dentro de la bolsa de NP sin afectar la estabilidad de la preparación. No obstante, el ácido ascórbico se oxida en presencia de oxígeno y el cobre es un catalizador de esta reacción. Además de la vitamina C, la vitamina A puede descomponerse debido a procesos de foto-degradación y de adherencia al plástico de las bolsas. Para minimizar estos problemas, se recomienda utilizar bolsas multicapas, protegidas de la luz e impidiendo el paso de oxígeno a las bolsas. De esta forma, también se evita la generación de peróxidos (procesos de peroxidación), lo cual puede provocar estrés oxidativo y enfermedades pulmonares en neonatos. En presencia de fármacos incompatibles, estos deben administrarse por un acceso venoso diferente (40,45).

Respetar el orden de adición de los componentes es muy importante para evitar la desestabilización de las NP. En primer lugar, se añaden siempre los AA, y su concentración final debe ser mayor de 2-2,5%. Luego se añade la glucosa y, por último, los lípidos. Las NP “todo en uno” necesitan menor manipulación, por lo que es menos propensa a la proliferación de microorganismos que los lípidos separados (45).

2.6. Instalaciones del laboratorio o central de preparación de nutrición parenteral

La Federación Latino-Americana de Terapia Nutricional, Nutrición Clínica y Metabolismo (FELANPE) y la Asociación Ecuatoriana de Nutrición Parenteral y Enteral (ASEMPE) son organizaciones expertas en terapia nutricional que emiten los requerimientos y parámetros de calidad necesarios para la elaboración de las NP (41,43). Una de las funciones del bioquímico farmacéutico es la elaboración de nutrición parenteral. Este profesional debe asegurar la calidad, la seguridad y efectividad de las preparaciones, que estas contengan todos y cada uno de los nutrimentos y medicamentos, para que se cumpla con los fines

terapéuticos desde su preparación hasta la administración al paciente. Además, debe garantizar que la NP esté exenta de contaminantes (pirogénicos, tóxicos, material particulado y microbiológico) (46).

Las NP se deben preparar en áreas de ambiente controlado con cabina de flujo laminar horizontal clase 100. El procedimiento de elaboración debe ser cumplido estrictamente, incluyendo la limpieza del área y cabina. Además, validar la compatibilidad, estabilidad y adecuación de los requerimientos prescritos y, periódicamente, es importante realizar controles microbiológicos. Las condiciones de asepsia en la manipulación de sus componentes deben estar garantizadas en todo momento para evitar la proliferación microbiana en la NP. El nombre del paciente y su ubicación, la composición detallada de la mezcla, y otros datos que puedan ayudar en la aplicación de la NP, tales como la osmolaridad, la velocidad de infusión, etc. deben estar descritos en cada bolsa (45,46).

De acuerdo con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), las nutriciones parenterales que contienen lípidos y/o aminoácidos, y en particular si se les añaden vitaminas o elementos traza, no deben estar expuestas a la luz para evitar la formación de peróxidos y otros productos de degradación. Tanto la luz natural como la artificial favorecen a la formación de dichos peróxidos. La descomposición de estos productos y la formación de peróxidos puede producir efectos adversos en neonatos prematuros, y así comprometer su evolución clínica y dar lugar a reacciones adversas graves en neonatos prematuros. Estas reacciones químicas pueden reducirse o incluso evitarse al resguardar de la luz este tipo de preparado farmacéutico. Por este motivo, las bolsas y los sistemas de administración deben protegerse de la luz, desde la preparación hasta que se finalice la aplicación de la NP (40,47).

Las preparaciones de NP deben ser filtradas, tanto en el proceso como en la administración para prevenir la infusión de partículas, gotas lipídicas de gran tamaño y precipitados. Se recomienda filtrar las mezclas de NP con filtros de 0,22 micras cuando no llevan lípidos y

para mezclas binarias o ternarias utilizar filtros 1,2 micras (40,45).

2.7. Parámetros bioquímicos y monitoreo de soporte a la nutrición parenteral

A fin de maximizar los resultados a corto y largo plazo de la administración de la NP, rutinariamente debe realizarse el monitoreo y seguimiento de los parámetros bioquímicos. La efectividad y tolerancia de la NP es evaluada a través de exámenes de laboratorio, cuya periodicidad varía en función de las condiciones del neonato: enfermedad de base, estabilidad clínica y tiempo que lleve con NP (44). El chequeo de los parámetros bioquímicos se debe realizar antes de iniciar la NP y cuando se prevea su uso por tiempo prolongado, ya que puede modificarse. Los parámetros y la frecuencia de análisis en el seguimiento paraclínico del paciente con NP están recopilados en la Tabla 6.

Tabla 6. Seguimiento paraclínico del paciente con NP (44)

Parámetros	Frecuencia de cambio	
	Primera semana	Fase estable
Sodio, potasio y cloro	Diario	1-2 veces por semana
Calcio, fósforo y magnesio	Semanal	Mensual
Hemograma	2-3 veces por semana	Cada 1-2 semanas
Función hepática	Semanal	Semanal
Triglicéridos*	2-3 veces por semana	Semanal
Función renal	Semanal	Semanal
Gases arteriales	Basal, según necesidad	Según necesidad
Glucometría	1-3 veces al día	1 vez al día
Glicemia central	Según necesidad	Según necesidad
Glucosuria	Si hay hiperglicemia	Si hay hiperglicemia
Proteínas somáticas	basal	Cada 2-3 semanas

* Se sugiere suspender los lípidos 6 h antes para mayor confiabilidad de los resultados en mezclas 2:1

En función de la situación clínica del niño (hiperhidratación, deshidratación, etc.), el requerimiento hidroelectrolítico puede ser muy diferente, por lo que deben ajustarse

mediante la monitorización en sangre y orina. Se debe analizar el estado clínico del paciente, su peso corporal, la concentración de electrolitos en sangre y equilibrio ácido-base, el balance hídrico, hematocrito y la osmolaridad y electrolitos en la orina. Mientras que no se consiga una adecuada transición a la alimentación enteral, la NP debe mantenerse. Comúnmente, equipos multidisciplinares en los que participan pediatras, personal de enfermería, dietistas y farmacéuticos valoran si el paciente puede comenzar una mínima ingesta, aunque no tenga una función nutritiva. Este procedimiento es para disminuir la incidencia de complicaciones metabólicas e infecciosas secundarias a NP (40).

2.8 Reacciones adversas y complicaciones asociadas a la nutrición parenteral en neonatos

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), una reacción adversa a medicamentos es la “reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un medicamento, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar alguna función biológica”. El perfil de seguridad de un fármaco cuando se utiliza en los neonatos puede variar, pues la farmacocinética (absorción, distribución, biotransformación y eliminación) y la farmacodinamia de muchos fármacos difieren significativamente en lactantes, escolares y adultos. Las reacciones adversas y complicaciones asociadas al uso de medicamentos pueden originar la aparición de discapacidades permanentes, o un aumento en la morbilidad y la mortalidad de los niños (48).

A pesar de que la literatura indica que la NPT es segura y eficaz, existen riesgos asociados con esta forma de apoyo nutricional. Las complicaciones asociadas con la administración de NPT se pueden clasificar esencialmente en 4 categorías:

- Mecánicas (Embolia gaseosa, Neumotórax);
- Infecciosas (Tromboflebitis, Sepsis);

- Metabólicas (Desequilibrios electrolíticos);
- Nutricionales (Exceso/ Deficiencia de macronutrientes) (3).

En las primeras semanas del uso de la NP, frecuentemente se puede observar un aumento de las enzimas hepáticas. Los marcadores de colestasis que se elevan antes son GGT > fosfatasa alcalina > ácidos biliares > bilirrubina. Si existe sepsis o desnutrición, la posibilidad de alteración hepática es mayor (35). Las alteraciones hepáticas durante la administración de la nutrición parenteral se evidencian con el aumento de la fosfatasa alcalina. Para el diagnóstico se utiliza la fracción de bilirrubina directa que excede el 20% de la bilirrubina sérica total o la bilirrubina directa > 2 mg/dL (49). La Figura 2 muestra diversos factores asociados con la aparición de afectación hepática asociada a la nutrición parenteral.



Figura 2. Factores asociados con la aparición de afectación hepática asociada a la nutrición parenteral

Fuente: Elaborado a partir de (35)

Para evitar infecciones y complicaciones derivadas de la aplicación de NP, las soluciones deben ser asépticas, así como el área de colocación y mantenimiento del circuito del preparado farmacéutico. Cuanto mayor sea la duración de la nutrición parenteral, mayor será el riesgo de infección. Además, el riesgo es superior por vía central que periférica. Tener en cuenta los rangos de seguridad por nutriente disminuye el riesgo de indicación inadecuada. También las personas capacitadas (médico, personal de enfermería y farmacia) deben realizar una revisión sistemática de todo el proceso (39).

La afectación hepática asociada a NP (PNALD, *Parenteral Nutrition Associated Liver Disease*) es el término empleado en alusión a la afectación hepática causada por el uso de NP. La PNALD probablemente tenga origen multifactorial (uso de NP, factores relacionados a las NP y otros factores concernientes al proceso de base), aunque su patogénesis no se conoce a ciencia cierta. Es menos frecuente en adultos y en los niños se manifiesta más comúnmente como colestasis (35).

2.9 Definición de colestasis, etiología y fisiopatología

La colestasis se define como un trastorno en la formación-excreción de la bilis que provoca retención de sus componentes en hígado y sangre (Figura 3). La colestasis es un síndrome clínico caracterizado por ictericia, acolia o hipocolia, y coluria en el niño del recién nacido (RN) y del lactante, que evoluciona con elevación de la bilirrubina directa o conjugada (> 2 mg/dL) y de los ácidos biliares séricos, y alteración de la función hepática (50).

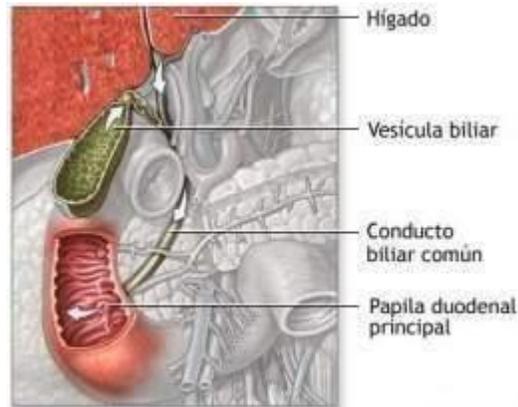


Figura 3. Colestasis: disminución o interrupción del flujo de bilis (50)

Anomalías estructurales (intrahepáticas y extrahepáticas), que causan obstrucción al flujo biliar, y causas infecciosas, tóxicas o metabólicas que alteran los mecanismos de síntesis y excreción de las sales biliares están entre la extensa lista de procesos que causan colestasis (50). En prematuros con cirugía digestiva y nutrición parenteral prolongada, la colestasis es una complicación frecuente. Se informa por el aumento de bilirrubina directa, fosfatasas alcalinas y a veces transaminasas. Un buen balance de nutrientes y el uso de soluciones de aminoácidos diseñadas para el recién nacido puede reducir su incidencia (39).

Relación del daño hepático asociado al uso de NP

Las NP contaminadas con microorganismos pueden ser muy peligrosas. Las bacterias anaerobias pueden producir hepatotoxinas. El desarrollo de la afectación hepática puede estar relacionado al sobrecrecimiento bacteriano. En neonatos postquirúrgicos, la colonización intestinal con una flora anómala puede contribuir también a aumentar la tasa de septicemia. La supresión de nutrientes (falta de estímulo enteral) disminuye la circulación enterohepática de ácidos biliares y la producción de hormonas que se estimulan habitualmente con la alimentación oral, como son la colecistoquinina, la secretina, la gastrina y el glucagón, estimulantes del flujo biliar (Figura 4) (35).

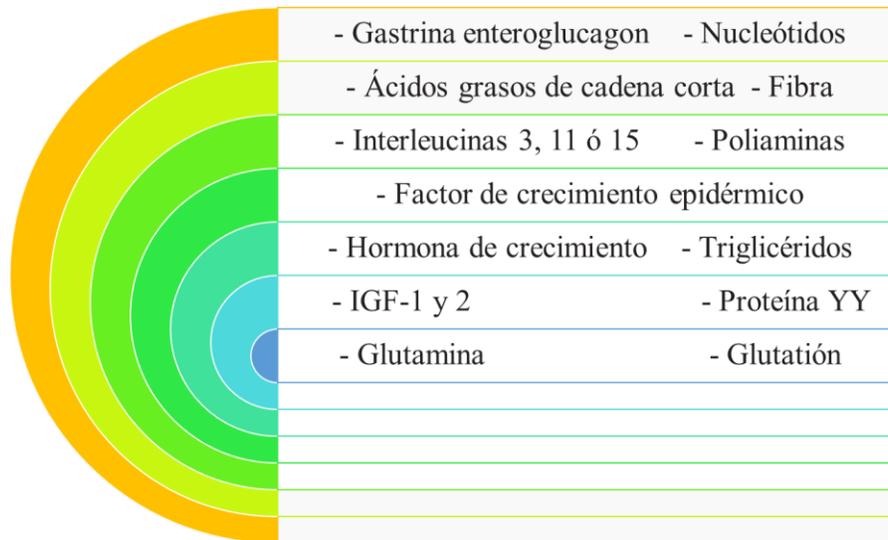


Figura 4. Mecanismos de colestasis asociada a nutrición parenteral: ausencia de estímulos entéricos (35)

Hojasak et al. (2016) realizaron un estudio para analizar la incidencia de colestasis y enfermedad hepática asociada a NP en RN prematuros o neonatos críticos. Los resultados no demostraron menor incidencia de colestasis o cifras de bilirrubina en el grupo en que se administraron formulaciones lipídicas alternativas en comparación con las formulaciones basadas en soja en NP de corta duración (51).

Para minimizar el riesgo de colestasis producida por NP se deben tomar una serie de medidas, según corresponda, tales como:

- Administrar, aunque sea mínimo, aporte enteral precozmente;
- Usar soluciones de aminoácidos diseñadas para recién nacido;
- Aporte de taurina y glutamina;
- Adecuar relación proteínas/energía;
- Controlar aporte de glucosa;
- Usar antibacteriano intestinal para evitar proliferación bacteriana;

- Optar por vitaminas con menos preservantes;
- No administrar vitaminas por vía parenteral si recibe aporte enteral (39).

Una vez comprobado que el paciente padece de colestasis, el tratamiento incluye la suspensión de la alimentación parenteral (cuando sea posible); mantener el aporte de lípidos; proceder a alimentación parenteral cíclica; eliminar el aporte de manganeso y cobre; y suministrar ácido ursodeoxicólico (39).

2.10 Farmacovigilancia en pacientes prematuros con nutrición parenteral total

Según la OMS, la Farmacovigilancia es definida como “la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema de salud relacionado con ellos”. Sus objetivos son apoyar los programas de salud, proporcionar información fiable y objetiva para la evaluación eficaz del perfil beneficio-riesgo de todo tipo de medicamentos, y de este modo, mejorar la atención y la seguridad del paciente (52).

Un aspecto muy importante a tener en cuenta es en relación a las dosis de medicamentos administrada a niños, especialmente a neonatos. “Los niños no deben ser tratados como hombres y mujeres en miniatura”, pues extrapolar la dosificación de adultos a los neonatos puede comprometer la efectividad del tratamiento, causar efectos adversos e, incluso, la muerte. Es necesario realizar el registro de farmacovigilancia ante cualquier situación no deseada. No obstante, frecuentemente dichas reacciones no son notificadas. Los motivos son múltiples, que van desde la sobrecarga de trabajo en los hospitales, el diagnóstico de la reacción adversa, dificultades en los sistemas de farmacovigilancia y hasta probables conflictos de intereses (48).

La OMS brinda asesoramiento, capacitación, asistencia técnica, promoción y estrategias para establecer y fortalecer sistemas de farmacovigilancia en diferentes países. Este apoyo tiene un enfoque holístico, que considera el ciclo de vida del producto 'de un extremo a

otro', y tiene en cuenta a todos los contribuyentes clave en el programa de monitoreo de la seguridad, los programas de salud pública y la red de centros colaboradores de la OMS (52). Algunos ejemplos comprenden:

- El Programa de la OMS para la Monitoreo Internacional de Medicamentos (PIMD);
- Vigibase, la mayor red mundial de informes con una base de datos mundial, que suministra un recurso dinámico para la identificación y el análisis de seguridad para medicamentos y vacunas a los Estados Miembros;
- La Iniciativa Global de Seguridad de las Vacunas (GVSI), para instituir sistemas de farmacovigilancia de vacunas en todos los países;

Muchos países aún carecen de sistemas de farmacovigilancia funcionales, a pesar de los avances logrados. Problemas de subregistro, falta de comunicación y coordinación entre las autoridades reguladoras, los programas de salud pública y otros actores clave, son algunos de los retos a vencer. La OMS ayuda a los países a afrontar estos desafíos, desarrollando competencias en las diferentes áreas (52).

Siguiendo normativas internacionales, y dando cumplimiento a lo establecido en el artículo 157 de la Ley Orgánica de Salud, el Ministerio de Salud Pública del Ecuador elaboró el Reglamento para el Funcionamiento del Sistema Nacional de Farmacovigilancia (SNFV). El Acuerdo Ministerial N° 705 del 16 de agosto de 2011, publicado en el Registro Oficial N° 540 del 22 de septiembre de 2011 dispone, entre otros puntos, la creación del Centro Nacional de Farmacovigilancia, que actuará como núcleo del Sistema Nacional de Farmacovigilancia y como referencia a escala local e internacional. La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (ARCSA) es responsable de la implementación y ejecución del Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (53).

El SNFV está integrado por:

1. El Ministerio de Salud Pública (MSP);
2. ARCSA;
3. Establecimientos del Sistema Nacional de Salud (Red Pública Integral de Salud y la Red Privada Complementaria);
4. Establecimientos Farmacéuticos;
5. Titulares del Registro Sanitario;
6. Profesionales de salud;
7. Centros de Investigación Clínica e Investigadores de Ensayos Clínicos;
8. Otras Instituciones como: Universidades, Centros de Información Toxicológica, Centros de Información de Medicamentos, Colegios de Profesionales de la Salud, Asociaciones de Profesionales de la Salud, Asociaciones de pacientes;
9. Pacientes.

La normativa sanitaria del SNFV indica como debe ser realizado el reporte de sospecha de reacciones adversas a medicamentos. Todo tipo de reacción adversa al medicamento se deberá reportar en la hoja amarilla. En este documento debe escribirse la información del paciente: nombre, edad, sexo, historia clínica. Además, es necesario indicar los signos, síntomas y detalles relevantes de la Reacción Adversa a los Medicamentos (RAM) o falla terapéutica (FT), Alteraciones de pruebas de laboratorio (APL), Efecto Secundario (ES) que motivó la notificación, aunque se trate de un evento adverso conocido. Escribir también el o los medicamentos sospechosos, tiempo de tratamiento, dosis, vía de administración, motivo de la prescripción (53).

La Farmacovigilancia cobra vital importancia para verificar estrictamente las indicaciones médicas y valorar los beneficios y riesgos que se derivan de la Nutrición Parenteral (NP) en Recién Nacidos (RN). Las necesidades y tolerancia del neonato, en especial en el Recién Nacido Pretérmino (RNPT), debe analizarse de forma individualizada, con una exhaustiva evaluación de los componentes de la Nutrición Parenteral (36).

1. Indicaciones para la NP;
2. Técnicas de administración de la NP: material y complicaciones;
3. Procedimientos de prescripción y fabricación de la NP;
4. Aportes en la NP;
5. Complicaciones de la NP.

Los costos financieros juegan un papel trascendental en la aceptación de nuevas prácticas. Existe evidencia disponible, aunque limitada, de los beneficios económicos de la introducción de equipos multidisciplinarios de farmacovigilancia para NPT. Estos equipos comprenden al menos 2 o más profesionales de la salud de disciplinas separadas: medicina, enfermería, dietética, farmacia u otra disciplina asociada (3).

Ante la necesidad de prestar una asistencia de calidad a los individuos que precisan tratamiento nutricional fueron creados los equipos interdisciplinarios de terapia nutricional. El trabajo debe ser en calidad de equipo, convirtiéndose en un órgano ejecutor. De este modo, se podrá garantizar una atención óptima al paciente hospitalizado. El papel del químico-farmacéutico en este equipo es asesorar sobre nuevas formulaciones y productos para nutrición parenteral que hagan costo-efectivo el programa de intervención. Este profesional será entrenado para la preparación y manejo de mezclas de nutrición parenteral, según la prescripción médica en las órdenes diarias. Para prevenir incompatibilidades y las interacciones fármaco-nutriente, implementará las técnicas de manipulación de nutrientes parenterales, en ambiente apropiado, y los controles fisicoquímicos y bacteriológicos

correspondientes. Igualmente, tendrá el control del inventario de productos necesarios para la terapia nutricional (46).

Naylor et al. (2004) recopilaron datos de trabajos que demostraban el beneficio económico de la implementación de equipos multidisciplinarios de farmacovigilancia para NPT. Sin embargo, la evidencia relacionada con la efectividad del equipo de NPT en la provisión de requerimientos de proteínas resultó ambigua. Por ejemplo, no quedó claro si el equipo de NPT impidió el uso impropio de la terapia con NPT en pacientes en los que se podría haber administrado otra forma de apoyo nutricional de manera segura. Estos investigadores concluyeron que es necesario investigar más y aclarar el impacto de los equipos de NPT en esos resultados. Además, se debe realizar un análisis económico que incluya tanto los costos continuos asociados con los equipos de TPN como los resultados de los pacientes.

El documento de la EMA, Guía de conducta sobre farmacovigilancia de medicamentos utilizados por población pediátrica, reconoció las características especiales de la farmacovigilancia pediátrica (34).

Según este documento, los principales problemas relacionados con la farmacovigilancia en la población pediátrica se refieren a i) la ausencia o un número limitado de ensayos clínicos en niños, lo que da como resultado una seguridad y datos farmacocinéticos insuficientes, así como la falta de disponibilidad o escasa disponibilidad de formulaciones pediátricas adecuadas; ii) la especificidad de los problemas relacionados con los medicamentos que dan lugar a la aparición de reacciones adversas que son propias de los niños o de un grupo de edad pediátrico específico y, por lo tanto, los datos de seguridad de los adultos no eran fiables; iii) susceptibilidad única y aumentada a algunos excipientes, como en el caso del etanol; y iv) el uso frecuente de medicamentos sin licencia y no aprobados en la etiqueta, lo que resulta en un subregistro de RAM debido a preocupaciones legales (34).

El último tema, relacionado con el problema frecuentemente observado de subregistro, es de particular interés cuando se habla de farmacovigilancia pediátrica y métodos para mejorarla. Reconociendo la importancia fundamental de los informes espontáneos para evaluar la frecuencia de las RAM en una población, el subregistro representa un obstáculo importante. Las razones de la falta de información incluyeron la falta de información, programas de sensibilización y capacitación para los profesionales de la salud; dificultades en el diagnóstico correcto de RAM; poco tiempo para informar RAM, que a menudo se considera una carga de trabajo adicional; ausencia de sistemas formales de farmacovigilancia en algunos países o una burocracia demasiado complicada en los sistemas de notificación; y problemas relacionados con posibles conflictos legales y ausencia de sistemas de retroalimentación. Entre razones para el subregistro, la dificultad en el diagnóstico correcto de las RAM es de particular importancia (34).

El reconocimiento de ADR en sí mismo puede representar un problema para los pediatras. Niños pequeños y sobre todo neonatos y los bebés, pueden no ser capaces de comunicar adecuadamente los problemas y expresar sus quejas, por lo que no es sorprendente que las RAM a menudo pasen desapercibidas. Además, los signos y síntomas clínicos de las RAM en los niños pueden ser variables y, en ocasiones, no tan claramente reconocibles como en los adultos. Por estas razones, parece fundamental que los pediatras puedan beneficiarse de formas fiables de detectar RAM (34).

CAPÍTULO 3

3.0 Metodología

El presente trabajo tiene carácter descriptivo, exploratorio y cuantitativo. Es descriptivo debido a que tiene como finalidad la diferenciación, selección y disposición de perspectivas hipotéticas significativas que permitan la realización de un estudio de Farmacovigilancia de nutrición parenteral asociada al síndrome colestásico neonatal. Su carácter exploratorio radica en la recopilación de redacción ya existente respecto al estudio de Farmacovigilancia referido. Su carácter cuantitativo se debe a la metodología de recolección de datos de los documentos disponibles dentro del área de neonatología

3. 1 Enfoque de la investigación

El enfoque cuantitativo-inductivo se establece por medio de una metodología de recopilación de información de manera común a través de un plan de investigación.

3. 2 Modalidad de la investigación

Para la realización de este trabajo se utilizó la siguiente metodología:

3.2.1 Investigación Cuantitativa Descriptiva

Modalidad que permite el diseño de proyectos de investigación cuya información respecto a un fenómeno es provista sistemáticamente. El desarrollo de la hipótesis es continuo, incluso posterior a la recopilación de datos por medio de una adecuada selección de las unidades estudiadas junto a la debida medición de cada variable. El análisis y la sumarización de estos datos constituyen en sí la prueba de la hipótesis planteada.

3.3 Tipo de investigación

El estudio es prospectivo y observacional. Para la realización del estudio de Farmacovigilancia previamente se requiere el uso de una metodología de carácter deductivo e hipotético.

3.4 Población y Muestra

Se realizó el estudio de Farmacovigilancia de una muestra de 150 pacientes neonatos cuya alimentación fue de carácter parenteral, esto de enero a junio del 2020.

Se estudiaron 25 historias clínicas de pacientes neonatos, de los cuales se recopiló sus edades gestacionales en semanas (SGA), sus días de nutrición parenteral y el peso.

3.5 Operacionalización de Variables

Variable Dependiente

Síndrome Colestásico

Variable Independiente

- Sexo
- Marcadores de Colestasis

TABLA 7: Operacionalización de Variables

VARIABLE	Nombre	Definición	Dimensión	Tipo
INDEPENDIENTE	Sexo	Masculino, Femenino	Pacientes de sexo masculino y femenino	Cualitativo
	Marcadores de Colestasis	Marcador de utilidad en el reconocimiento del daño celular	Bilirrubina total, Bilirrubina directa (> 2mg/dl), TGO ,TG	Cuantitativo
DEPENDIENTE	Síndrome Colestásico	Incapacidad de Excreción de Sales Biliares	Signos y sintomatología	Cuali- Cuantitativo

3.6 Hipótesis

Un estudio de Farmacovigilancia de nutrición parenteral de neonatos en el Hospital Niño Josué permitirá una adecuada evaluación del síndrome colestásico originado por este tipo de nutrición dentro del grupo etario en estudio.

3.7 Técnicas e instrumentos

Revisión de las historias clínicas en el periodo de estudio establecido de todos los pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos neonatales que se les administró nutrición parenteral, recolección de los exámenes de laboratorio entre ellos los marcadores de colestasis (bilirrubina directa > 2 mg / dl, TGO >40 , TGP >40).

CAPÍTULO 4

4.0 Análisis e interpretación de resultados

Se realizó el estudio de Farmacovigilancia de una muestra de 150 pacientes neonatos cuya alimentación fue de carácter parenteral, esto de enero a junio del 2020 bajo el siguiente esquema:

1. Revisión de las historias clínicas del subgrupo poblacional en estudio durante el periodo descrito.
2. Recolección de datos clínicos incluyendo a aquellos de marcadores de colestasis (Bilirrubina directa (BT), TGO (Transaminasa Glutámico-oxalacética, TGP (Transaminasa Glutámico-pirúvica).
3. Tabulación de datos acorde a resultados clínicos fuera del rango normal.

4.1 Análisis de los resultados

Se proceden a analizar los datos obtenidos en el Hospital Niño Josué durante el periodo de enero a junio del 2020 para pacientes neonatos que recibieron administración parenteral.

4.2 Interpretación de resultados

Se estudiaron 25 historias clínicas de pacientes neonatos, de los cuales se recopiló sus edades gestacionales en semanas (SGA), sus días de nutrición parenteral y el peso, conforme se puede observar en el Anexo 1: Información de Neonatos Seleccionados para el Estudio.

Por cada paciente se recopiló información respecto al régimen de nutrición que tuvieron durante cada uno de los días de estudio, como se observa en el Anexo 2: Esquema de Nutrición Parenteral Suministrada.

Se recopiló información referente a marcadores clínicos tanto hepáticos como renales para determinar la ocurrencia del Síndrome Colestásico dentro de los pacientes de este grupo de estudio. Pruebas como Bilirrubina Total, Bilirrubina Directa, TGO, TGP, Urea y Creatinina fueron sumariadas como se visualiza en el Anexo 3: Marcadores Clínicos de Colestasis Determinados en el Grupo de Estudio.

De 23 pacientes el 100,00% presentó valores fuera de rango para las pruebas de bilirrubina total, 56,52 % bilirrubina directa, así también un 56,52 en los valores de urea y creatinina durante el tiempo en que se le administró la nutrición parenteral. Un 47,82% de los pacientes presentó un valor de TGO fuera de rango y tuvo una TGP fuera de sus valores normales con un porcentaje de 30,43 %, confirmándose con estos parámetros la presencia de síndrome colestásico en más del 50% de los neonatos que recibieron nutrición parenteral durante el periodo de estudio.

CAPÍTULO 5

5.0 Propuesta

Mediante la realización de este estudio se logrará determinar que la nutrición parenteral en pacientes neonatos se asocia con el desarrollo de Síndrome colestásico a través de una revisión documental de sus análisis clínicos

5.1 Aporte de la Investigación

La ausencia de estudios de Farmacovigilancia a nivel clínico y hospitalario ha acrecentado la necesidad de su implementación, no solo en pro de mejorar la calidad del servicio sino además con el propósito de precautelar la salud y seguridad de los pacientes

El personal Farmacéutico es indispensable para la implementación y fortalecimiento de todo estudio de Farmacovigilancia, y de manera especial en una situación en donde se evalúa la problemática de la nutrición parenteral en neonatos.

Este trabajo tiene la finalidad de proporcionar las bases requeridas para una planificación, ejecución y seguimiento de las actividades de Farmacovigilancia que permitan una evaluación del síndrome colestásico a través de marcadores clínicos.

5. 2 Institución ejecutora

Clínica hospital de Especialidades Niño Josué, del canto El Guabo, provincia del Oro

5. 3 Beneficiarios

- Pacientes de neonatología del Hospital Clínica Niño Josué
- Personal que labora en áreas de Neonatología. Así como el personal de otras instituciones que deseen monitorear marcadores clínicos en neonatos con sospecha de síndrome colestásico.

5.4 Ubicación

La clínica hospital de especialidades materno infantil está ubicada en el sitio Tíllales perteneciente al cantón el guabo, provincia de el Oro

5. 5 Equipo técnico responsable

El equipo técnico responsable será:

- Coordinador y administrador de la institución responsable para implementar la propuesta
- Médico Pediatra Neonatóloga
- Personal encargado de la farmacia interna de la clínica
- El Bioquímico Farmacéutico responsable
- Personal de enfermería y médico residente

5. 6 Antecedentes de la propuesta

Franco, S. et al(2020) en el estudio de cohorte retrospectivo y cuasi-experimental realizado a 215 pacientes en la determinación complicaciones asociadas con la nutrición parenteral en lactantes prematuros < 32 semanas obteniendo como resultado principal un cambio en la concentración de bilirrubina directa y los resultados secundarios incluyen cambios en la concentración de bilirrubina total y la incidencia de colestasis y otros estados patológicos relacionados con la nutrición parenteral y trabajo de parto prematuro (1).

Mustapha, M et al (2020) en un estudio realizado en el Hospital Infantil Le Bonheur en Mississippi sobre la relación entre la colestasis relacionada con la nutrición parenteral infantil a largo plazo a base de emulsión de lípidos de soja en el que incluyeron un total de 349 lactantes determino que la incidencia anual de enfermedades hepáticas relacionada a la alimentación parenteral varía del 34% al 54%. La edad gestacional de los bebés es más joven entre 27 semanas frente a 29,5 semanas y el peso al nacer es el más pequeño de 900 frente a 1248 gramos. La sepsis, las enfermedades gastrointestinales como la enterocolitis necrotizante y la resección intestinal se asocian significativamente con un mayor riesgo de colestasis relacionada a la alimentación parenteral (2).

5.7 Justificación

La NP en un paciente pediátrico se describió por primera vez en la década de 1940, y en los 60 años transcurridos desde ese informe la NP se ha utilizado ampliamente. La disponibilidad de NP ha mejorado la supervivencia de los lactantes después de una resección extensa del tracto gastrointestinal, en niños con diarrea prolongada y en lactantes prematuros (3)

La administración de la nutrición parenteral es un tratamiento muy importante porque puede brindar a los pacientes la nutrición básica que necesitan por vía intravenosa, dado así el rol del bioquímico farmacéutico tiene un aporte muy importante en la Farmacovigilancia de la nutrición parenteral y lograr detectar el incrementado los valores séricos de bilirrubina total, bilirrubina directa, AST, ALT ya que la colestasis es una complicación que se puede presentar en la segunda semana de la aplicación de la nutrición parental por tal motivo el interés de determinar el porcentaje de pacientes que presenten síndrome colestásico en la clínica hospital Niño Josué.

Según D'Amato, el uso prolongado de NPT, mayor a 15 días, es un factor que predispone para el desarrollo de colestasis; se presenta aproximadamente en un 56,7% de los pacientes (4) por tal motivo La colestasis se define como el incremento de la bilirrubina directa por arriba de 2 mg/dl o cuando es mayor a 20% de la total (5)

La nutrición parenteral se prescribe en pacientes con patologías gastrointestinales que impidan el aporte suficiente de nutrientes por vía oral o enteral y su administración requiere considerar los beneficios versus los riesgos (6).

Según los datos obtenidos de un estudio realizado Bruselas, Bélgica la nutrición parenteral no está exenta de defectos. Puede dar lugar a muchas complicaciones, incluidos trastornos hepáticos, en particular, colestasis esto basados en estudios retrospectivos posteriores que evalúan el papel de cada macronutriente de NP individual, en casu dextrosa versus proteína versus lípidos, correlacionaron la ingesta diaria de dextrosa parenteral con una mayor incidencia de PN-AC(5 7). Sin embargo la Asociación Pediátrica Egipcia determina que la colestasis neonatal puede diagnosticarse erróneamente como ictericia fisiológica; esto puede retrasar el manejo adecuado de la enfermedad subyacente y agravar sus complicaciones. El médico de cabecera y los trabajadores de la salud deben poder diferenciar entre ictericia fisiológica y NC (6). Así también un estudio realizado en Turquía determino que la tasa de colestasis asociada a nutrición parenteral fue del 16,4%. Aunque la etiopatogenia de la PNAC es multifactorial, varios factores de riesgo, incluida la prematuridad, la baja peso al nacer, NP prolongada, sepsis, ausencia de alimentación enteral, sexo masculino, trazas minerales y / o toxicidad asociada a fitosteroles vegetales, tipo de formulaciones de proteínas y / o lípidos, los ácidos grasos n-6 se sugirieron como los principales factores de riesgo de PNAC desarrollo en neonatos (7). De tal manera en Colombia dieron a conocer que estudio retrolectivo, descriptivo, en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE en el periodo comprendido de diciembre del 2009 a noviembre del 2012. Se incluyeron prematuros con peso menor a 2 kg al nacer con colestasis neonatal secundaria a nutrición parenteral. Se analizaron edad gestacional, género, peso al nacer, Apgar, uso de nutrición parenteral, tiempo de ayuno, cifras de bilirrubina directa, alanina- y aspartato-aminotransferasas, tiempo de resolución, factores de riesgos asociados y evolución final (5).

5. 8 Análisis de factibilidad

5.8.1 Factibilidad organizacional

El manejo adecuado de la nutrición clínica requiere una planificación cuidadosa de los recursos requeridos, describiendo las actividades a realizar por cada intervención, y teniendo en cuenta la necesidad de evaluar continuamente los resultados obtenidos para su mejora. El departamento de nutrición o el equipo de apoyo nutricional deben tener una composición interdisciplinaria, que incluya capacitación en nutrición clínica y profesionales con experiencia. Siempre que las condiciones lo permitan y las actividades de cada centro así lo recomienden, se debe completar la dedicación de los empleados a la nutrición. La organización a través de procesos y el uso de protocolos de práctica clínica ayuda a monitorear las actividades realizadas por el equipo de nutrición.

En cada etapa del proceso existen estándares de calidad basados en conocimientos científicos y objetivos clave, el grado de logro se puede medir monitoreando los indicadores de calidad y comparándolos con los estándares. El ciclo continuo de medición, evaluación y acción correctiva de indicadores conduce a la mejora continua del proceso.

5.8.2 Factibilidad económico-financiera

La evaluación del plan de negocios se refiere a la inspección del proyecto para comparar costos y beneficios, y predecir posibles soluciones para determinar la solución más ventajosa

Para llevar a cabo la evaluación del proyecto se debe considerar el primer punto, por ejemplo, cuánto se debe invertir, tales como: activo no corriente, gastos preoperativos y capital de trabajo.

La evaluación incluirá inversiones, ingresos, costos, gastos, depreciación, amortización e impuestos, y se evaluará a través del flujo de efectivo. La evaluación financiera tiene como objetivo analizar el capital, ya sea propio (accionista), de financiamiento (institución financiera o bolsa) o capital mixto, para determinar el flujo de caja que obtendrá el proyecto. A esto se le llama la capacidad financiera del plan de negocios para obtener un retorno sobre el capital.

5. 9 Fundamentación científico – técnica

La nutrición parenteral (NP) consiste en proporcionar nutrición intravenosa a través de un catéter específico, que se proporciona a pacientes con disfunción gastrointestinal, desnutrición o riesgo de desnutrición, que no son aptos para nutrición enteral; con el fin de atender el metabolismo de los pacientes que lo necesitan y es requisitos de crecimiento.

5. 10 Propuesta

Implementación de un sistema de Farmacovigilancia para los pacientes neonatos que reciben alimentación parenteral.

Misión

La misión de la implementación del sistema de Farmacovigilancia propuesto es la de generar mejores condiciones para la elaboración de la nutrición parenteral; permitiendo así generar un impacto favorable en la casa de salud.

Visión

Brindarles a los pacientes seguridad y eficacia en la aplicación de la nutrición parenteral y lograr identificar con mayor presión los efectos secundarios que puedan desarrollar en el transcurso del tratamiento.

Descripción: Emitir un análisis y evaluar distintos factores que puedan intervenir en el desarrollo del síndrome colestásico relacionado con la alimentación parenteral.

Conclusiones y Recomendaciones

Conclusiones

- La nutrición parenteral es un tratamiento de importancia considerable puesto que brinda a los pacientes por vía intravenosa una nutrición básica; teniendo para esto el Bioquímico Farmacéutico un rol importante en la Farmacovigilancia para este tipo de nutrición, por medio de una detección de los valores séricos indicadores de síndrome de colestasis.
- La nutrición parenteral (NP) precautela la vida de muchos bebés prematuros y de neonatos críticamente enfermos, sin embargo, su uso prolongado causa colestasis hepática. El incremento de las tasas de supervivencia de bebés prematuros y de neonatos que requieren cuidados intensivos, convierten a la colestasis relacionada con la nutrición enteral en un desafío clínico común.
- Aunque la etiología de la colestasis causada por la nutrición parenteral no está clara, la mayoría de los investigadores han considerado que la causa es multifactorial.

Recomendaciones

- Se recomienda para estudios futuros una evaluación en base al esquema de nutrición parenteral suministrada, considerando para este efecto los diversos tipos de nutrientes suministrados y las posibles implicaciones en el neonato.
- Como parte de una Buena Práctica de Farmacovigilancia se sugiere en la medida de lo posible mantener un correcto monitoreo de las posibles reacciones adversas que pudiesen darse en este tipo de nutrición.
- Se recomienda el desarrollo de un estudio prospectivo planificado con la finalidad de ampliar el rango de marcadores clínicos utilizados y tener así de ese modo mayor información que le permita a los Médicos tener una mayor gama de criterios para una adecuada valoración.



ANEXO II.- FORMATO DE EVALUACIÓN DE LA APROBACIÓN DEL TEMA/PROBLEMA PROPUESTO DEL TRABAJO DE TITULACION

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
PROGRAMA: MAestrÍA EN FARMACIA CON MENCIÓN EN FARMACIA CLÍNICA

TRABAJO DE TITULACIÓN

Nombre de la propuesta de trabajo de la titulación:	"ESTUDIO DE FARMACOVIGILANCIA DE NUTRICION PARENTERAL ASOCIADA AL SINDROME COLESTASICO NEONATAL DE CLINICA HOSPITAL NIÑO JOSUE PERIODO ENERO A JUNIO 2020"		
Nombre del estudiante (s):	Gisela Katherine Fernández Valarezo		
Programa:	Maestría en Farmacia Clínica		
Línea de Investigación:	SERVICIOS INTEGRAL DE SALUD Y ATENCION FARMACEUTICA		
Fecha de presentación de la propuesta de trabajo de Titulación:	07 de mayo del 2021	Fecha de evaluación de la propuesta de trabajo de Titulación:	07 de mayo del 2021

ASPECTO A CONSIDERAR	CUMPLIMIENTO		OBSERVACIONES
	SI	NO	
Título de la propuesta de trabajo de Titulación:	x		
Línea de Investigación:	x		
Objetivo de la Investigación:	x		
Modalidad de Titulación:	x		

<input checked="" type="checkbox"/>	APROBADO
<input type="checkbox"/>	APROBADO CON OBSERVACIONES
<input type="checkbox"/>	NO APROBADO

Director de Trabajo de Titulación: **Walter Enrique Mariscal Santi**



Firmado electrónicamente por:
**MARIA ELENA
 JIMENEZ
 HEINERT**

Presidente del Comité Académico



Firmado electrónicamente por:
**FRELLA SORAYA
 GARCIA LARRETA**

Miembro del Comité Académico



Firmado electrónicamente por:
**MARIA DEL CARMEN
 VILLACRES
 CEVALLOS**

Miembro del Comité Académico



ANEXOIII.-FORMATO DE OFICIO DE ASIGNACIÓN DE DIRECTOR DE TRABAJO DE TITULACIÓN

Guayaquil, 07 de mayo del 2021

Oficio MEMORANDO FCQ-RA-
MFMFC-017

Sr. (a)

WALTER ENRIQUE MARISCAL SANTI

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL

Estimado Docente:

Por medio del presente y cumpliendo con la normativa existente para estudiantes de Posgrado de la Universidad de Guayaquil, me dirijo a usted para notificarle se desempeñe como DIRECTOR DE TRABAJO DE TITULACIÓN en el proceso de unidad de titulación, del Programa de Maestría en Farmacia con mención en Farmacia Clínica, del/la estudiante que se indica en el cuadro siguiente:

DATOS DEL/OS ESTUDIANTES			
APELLIDOS	NOMBRES	CORREO	TELÉFONO
Fernández Valarezo	Gisela Katherine	Giselakatherine_1987@ hotmail.com	0959226413
TEMA:	"ESTUDIO DE FARMACOVIGILANCIA DE NUTRICIÓN PARENTERAL ASOCIADA AL SÍNDROME COLESTÁSICO NEONATAL DE CLÍNICA HOSPITAL NIÑO JOSUE PERIODO ENERO A JUNIO 2020"		

El estudiante se contactará con usted con el fin de cumplir la guía respectiva, la misma que deberá ser registrada en el Formato de Tutorías Asistidas.

Si existen observaciones sobre el tema presentado, por favor notificarlo con el fin de dejar constancia del trabajo de titulación aprobado por usted.

De seguro contar con su apoyo en este proceso, quedo de usted, Muy atentamente,



Firmado electrónicamente por:
**MARIA ELENA
JIMENEZ
HEINERT**

Q.F. Ma. Elena Jiménez Heinert, MSc.
GESTORA DE PROGRAMA DE FACULTAD
RESPONSABLE ACADÉMICA DE POSGRADO



ANEXO V. - CERTIFICADO DEL DIRECTOR DE TRABAJO DE TITULACIÓN

Guayaquil, 18 de agosto 2021

Q.F. WALTER MARISCAL SANTI, Mgs.
Decano de la Facultad de Ciencias Químicas
Universidad de Guayaquil

De mis consideraciones:

Envío a Ud. el Informe correspondiente a la tutoría realizada al Trabajo de Titulación denominada "ESTUDIO DE FARMACOVIGILANCIA DE NUTRICION PARENTERAL ASOCIADA AL SINDROME COLESTASICO NEONATAL DE CLINICA HOSPITAL NIÑO JOSUE PERIODO ENERO A JUNIO 2020" de la Estudiante, Gisela Katherine Fernández Valarezo de la maestría en Farmacia con mención en Farmacia Clínica, indicando que ha cumplido con todos los parámetros establecidos en la normativa vigente:

- El trabajo es el resultado de una investigación.
- El estudiante demuestra conocimiento profesional integral.
- El trabajo presenta una propuesta en el área de conocimiento (*opcional según la modalidad*)
- El nivel de argumentación es coherente con el campo de conocimiento.

Adicionalmente, se adjunta el certificado de porcentaje de similitud (firmada), la versión aprobada del trabajo de titulación, el registro de tutorías y la rúbrica de evaluación del trabajo de titulación.

Dando por concluida la tutoría de trabajo de titulación, CERTIFICO, para los fines pertinentes, que la estudiante está apta para continuar con el proceso.

Atentamente,



firmado electrónicamente por:
**WALTER ENRIQUE
MARISCAL SANTI**

Q.F. WALTER MARISCAL SANTI, Mgs.
DIRECTOR DE TRABAJO DE TITULACIÓN
C.I. 0907249080

BIBLIOGRAFÍA

1. Moreno Villares JM. Complicaciones hepáticas asociadas al uso de nutrición parenteral. *Nutr Hosp*. 2008;23(SUPPL. 2):25–33.
2. E.Marinier. Nutrición parenteral en lactantes y niños. *EMC - Pediatría* [Internet]. 55(4):1–20. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1245-1789\(20\)44336-7](https://doi.org/10.1016/S1245-1789(20)44336-7)
3. Naylor CJ, Griffiths RD, Fernandez RS. Does a multidisciplinary total parenteral nutrition team improve patient outcomes? A systematic review. *J Parenter Enter Nutr*. 2004;28(4):251–8.
4. Martinez C, Pedron C. Nutrición Hospitalaria. *Nutr Hosp*. 2017;34:14–23.
5. Galera R PC. Nutrición parenteral en situaciones clínicas especiales. *Nutr Hosp* [Internet]. 2013;28(2):357–64. Available from: www.libreriasaulamedica.com
6. Acuña-Lawrence R, Alegría-Olivos A, Álvarez-Palma AM, Arrizaga-Godoy N, Becerra-Flores C, Bernier-Villaruel L et al. GUÍAS NACIONALES DE NEONATOLOGÍA 2005 [Internet]. 2005. Available from: https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2015/10/2005_Guia-Nacional-de-neonatologia.pdf
7. More RAL. *Nutricion Enteral En Pediatría*. 2da Edició. Editorial Glosa S., editor. GETNI. 2015.
8. Moreno, J., Junquera C. Nutricion Parenteral. *Protoc diagnostico.terapeuticos Gastroenterol Hepatol y Nutr Pediatrica SEGHNPAEP* [Internet]. 2010;393–401.

Available from: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/parenteral.pdf>

9. DUTÁN FAUSTO. PROTOCOLO DE PRESCRIPCIÓN DE NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL EN PACIENTES ADULTOS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL TEOFILO DÁVILA DE LA CIUDAD DE MACHALA [Internet]. Vol. 372, UNIVERSIDAD REGIONAL AUTÓNOMA DE LOS ANDES. UNIANDES; 2018. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7556065><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC394507><http://dx.doi.org/10.1016/j.humphath.2017.05.005><https://doi.org/10.1007/s00401-018-1825-z><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27157931>

10. Fornasier G, Francescon S, Leone R, Baldo P. An historical overview over Pharmacovigilance. *Int J Clin Pharm* [Internet]. 2018;40(4):744–7. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11096-018-0657-1>

11. Routledge P. 150 Years of Pharmacovigilance. *Lancet*. 1998;351(9110):1200–1.

12. Anderson S. Opportunities Missed, Warnings Ignored: Re-discovering the History of Drug Safety in Great Britain following the Thalidomide Disaster 1961. *Debater a Eur*. 2016;(14):49–72.

13. de Abajo FJ, García Rodríguez LA. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with low-dose aspirin as plain and enteric-coated formulations. *BMC Clin Pharmacol*. 2001;1.

14. Greek R, Shanks N, Rice MJ. The History and Implications of Testing Thalidomide on Animals. *J Philos Sci Law*. 2011;11(3):1–32.

15. Schifano N, Chiappini S, Castiglione F, Salonia A, Schifano F. Is medicinal ketamine associated with urinary dysfunction issues? Assessment of both the European Medicines Agency (EMA) and the UK Yellow Card Scheme pharmacovigilance database-related reports. *LUTS Low Urin Tract Symptoms*. 2021;13(2):230–7.
16. OMS. Actividades de la oms 1968. 1968;172(175):34–8.
17. Jose J, Rafeek NR. Pharmacovigilance in India in Comparison With the USA and European Union: Challenges and Perspectives. *Ther Innov Regul Sci*. 2019;53(6):781–6.
18. Red PARF. Buenas prácticas de farmacovigilancia para las Américas. Documento para la opinión pública. Red PARF Documento Técnico No. 5. 2011. 1–87 p.
19. Richesson RL. Pharmacovigilance. 2012;367–87.
20. Vega CC. Diplomado de Profundización en Farmacovigilancia. Bogotá; 2020.
21. Mahmood KT, Amin F, Tahir M, Ul Haq I. Pharmacovigilance - A need for best patient care in Pakistan. A review. *J Pharm Sci Res*. 2011;3(11):1566–84.
22. Nelson RC, Palsulich B, Gogolak V. Good pharmacovigilance practices: Technology enabled. *Drug Saf*. 2002;25(6):407–14.
23. MANN RD. Pharmacovigilance. Second Edi. MANN RD, ANDREWS EB, editors. *Pharmacovigilance*. West Sussex: Wiley; 2007.
24. Hadi MA, Neoh CF, Zin RM, Elrggal M, Cheema E. Pharmacovigilance:

pharmacists's perspective on spontaneous adverse drug reaction reporting. *Integr Pharm Res Pract.* 2017;Volume 6:91–8.

25. García-Milián A, Galindo-Reymod K, Morales-Pérez M, León-Cabrera P, Pando-Ferrer R. Farmacovigilancia hospitalaria Pharmacovigilance at hospital. *Rev Cuba Oftalmol [Internet]*. 2016;4(29):688–95. Available from: <http://scielo.sld.cu688>
26. Kumar S, Baldi A. Pharmacovigilance in India: Perspectives and Prospects. *J Drug Deliv Ther.* 2013;3(4):237–46.
27. Antonio J, Luis J, López G. Datos de la Vida Real en el Sistema Sanitario Español. FUNDACIÓN. Lily, editor. 2012.
28. Vermeer NS, Duijnhoven RG, Straus SMJM, Mantel-Teeuwisse AK, Arlett PR, Egberts A, et al. Risk management plans as a tool for proactive pharmacovigilance: A cohort study of newly approved drugs in Europe. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;96(6):723–31.
29. Ribeiro-Vaz I, Herdeiro MT, Polónia J, Figueiras A. Strategies to increase the sensitivity of pharmacovigilance in Portugal. *Rev Saude Publica.* 2011;45(1):129–35.
30. Reinalter SC, Jeck N, Peters M, Seyberth HW. Pharmacotyping of hypokalaemic salt-losing tubular disorders. *Acta Physiol Scand.* 2004;181(4):513–21.
31. Fabiano V, Mameli C, Zuccotti GV. Adverse drug reactions in newborns, infants and toddlers: Pediatric pharmacovigilance between present and future. *Expert Opin Drug Saf.* 2012;11(1):95–105.

32. Hayton WL. Maturation and growth of renal function: Dosing renally cleared drugs in children. *AAPS PharmSci*. 2000;2(1):22–8.
33. Gilman JT. Therapeutic Drug Monitoring in the Neonate and Paediatric Age Group. *Clin Pharmacokinet*. 1990;19(1):1–10.
34. Nebeker JR, Barach P, Samore MH. Clarifying Adverse Drug Events: A Clinician's Guide to Terminology, Documentation, and Reporting. *Ann Intern Med*. 2004;140(10):795–801.
35. Moreno-Villares JM. Complicaciones hepáticas asociadas al uso de nutrición parenteral. *Nutr Hosp Hosp*. 2008;23:25–33.
36. Marinier E, Liebert F, Guerriero E, Dugelay E, Leuvray M, Martinez-Vinson C, et al. Nutrición parenteral en lactantes y niños. *EMC - Pediatría*. 2020 Dec;55(4):1–20.
37. Martínez-Costa C, Pedrón-Giner C. Requerimientos en nutrición parenteral pediátrica Requirements for pediatric parenteral nutrition. *Nutr Hosp*. 2017;34:14–23.
38. Galera-Martínez R, Pedrón-Giner C. Nutrición parenteral en situaciones clínicas especiales. *Nutr Hosp*. 2017;34:24–31.
39. Acuña-Lawrence R, Alegría-Olivos A, Álvarez-Palma AM, Arrizaga-Godoy N, Becerra-Flores C, Bernier-Villaruel L, et al. GUÍAS NACIONALES DE NEONATOLOGÍA 2005. 2005. 66–125 p.
40. Lama-More RA. Nutrición parenteral en pediatría. Editorial Glosa, S.L. Editorial Glosa, S.L; 2020.

41. Maiza-Vayas JP. DISEÑO DEL ÁREA DE NUTRICIÓN PARENTERAL EN EL. [Riobamba, Ecuador]: ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO. FACULTAD DE CIENCIAS; 2018.
42. Portilla-Andrade DE. ELABORACIÓN DE UNA GUÍA PARA EL DESARROLLO DEL ÁREA DE FARMACOTECNIA EN EL SERVICIO DE FARMACIA DEL HOSPITAL PROVINCIAL GENERAL DOCENTE RIOBAMBA. ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO. FACULTAD DE CIENCIAS; 2016.
43. AsenpeEcuador. (No Title). Asociación Ecuatoriana de Nutrición Parenteral y Enteral. 2021.
44. Pinzón-Espitia OL, Ballesteros-Castro A, Romero-Mena KD. Terapéutica nutricional parenteral neonatal. Bogotá, Colombia: Centro editorial Facultad de Medicina, sede Bogotá; 2018.
45. Gomis-Muñoz P. Preparación de las nutriciones parenterales pediátricas Preparation of pediatric parenteral nutrition solutions. *Nutr Hosp.* 2017;34(3):44–9.
46. Anaya-Prado R, Arenas-Márquez H, Arenas-Moya D. Nutrición enteral y parenteral. Segunda edición. México: Mc GRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A.; 2012.
47. AEMPS. NUTRICIÓN PARENTERAL EN NEONATOS: PROTEGER DE LA LUZ PARA REDUCIR EL RIESGO DE EFECTOS ADVERSOS GRAVES. Madrid, España; 2019.
48. De Las Salas R, Díaz-Agudelo D. Reacciones adversas a medicamentos en neonatos. *Biomédica.* 2017;37(1):33–42.

49. Larco-Veloz CM. COLESTASIS NEONATAL ASOCIADA AL USO DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL EN EL ÁREA DE NEONATOLOGÍA HOSPITAL DEL “ROBERTO GILBER ELIZALDE” EN EL PERIODO ENERO 2014 A JUNIO 2014. UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL; 2015.
50. EcuRed. Colestasis en el niño . 2021.
51. Hojsak I, Colomb V, Braegger C, Bronsky J, Campoy C, Domellöf M, et al. ESPGHAN Committee on Nutrition Position Paper. Intravenous Lipid Emulsions and Risk of Hepatotoxicity in Infants and Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016 May;62(5):776–92.
52. WHO. Regulation and Prequalification. 2021.
53. ARCSA. NORMATIVA SANITARIA DEL SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA LA DIRECCION EJECUTIVA DE LA AGENCIA NACIONAL DE REGULACION, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA-ARCSA. 2016.

ANEXOS

ANEXO 1 INFORMACIÓN DE NEONATOS SELECCIONADOS PARA EL ESTUDIO				
Paciente	Edad Gestacional (SGA) en semanas	Género	Días de NP	Peso (g)
1	36	F	13	3200
2	26	F	15	1600
3	29	F	9	800
4	31	F	2	2200
5	27	M	21	980
6	31.5	M	4	1100
7	36.4	M	2	2500
8	35	F	4	2500
9	26	F	17	695
10	30	F	5	1500
11	32	F	5	1800
12	26	M	12	900
13 (Fallecido)	39	F	No Aplica	3000
14	33	F	4	2400
15	29	F	4	1400
16	33	F	2	2000
17	30	F	4	200
18	30	M	1	1500
19	33	M	4	2000
20	30	F	1	1100
21	30	F	7	1800
22	32	M	2	2000
23	26	F	7	695
24	32	M	2	1200
25	27	M	5	959

Paciente No.	1
Edad Gestacional (SGA en Semanas)	36
Género	F
Peso (g)	3200

Anexo 2
Esquema de Nutrición Parenteral Suministrada*

Número de Días												
1ero	2do	3ero	4to	5to	6to	7mo	8avo	9no	10mo	11avo	12avo	13avo
día 1 proteínas:2 g, dextrosa: 8% 27.5 g, liquido: 105 ml/kg/h, sodio: 3 meq, potasio: 2 meq, aminovent 10% 66.6 ml, complejo B 0.5 ml, vitamina C 0.5 ml, sulfato de magnesio 0.5 ml, dextrosa 10% 275 ml, cloruro de sodio 2.8 ml, cloruro de potasio 3.2 ml	día 2 proteínas:3 g, dextrosa: 8% 27 g, liquido: 110 ml/kg/h, sodio: 4 meq, potasio: 8 meq, aminovent 10% 104.1 ml, complejo B 0.5 ml, vitamina C 0.5 ml, sulfato de magnesio 0.5 ml, dextrosa 10% 269.6 ml, cloruro de sodio 3.6 ml, cloruro de potasio 3.2 ml	día 3 proteínas:3 g, dextrosa: 8% 27 g, liquido: 110 ml/kg/h, sodio: 4 meq, potasio: 8 meq, aminovent 10% 104.1 ml, complejo B 0.5 ml, vitamina C 0.5 ml, sulfato de magnesio 0.5 ml, dextrosa 10% 269.6 ml, cloruro de sodio 3.6 ml, cloruro de potasio 3.2 ml	día 4 proteínas:3 g, dextrosa: 8% 27 g, liquido: 110 ml/kg/h, sodio: 4 meq, potasio: 8 meq, aminovent 10% 104.1 ml, complejo B 0.5 ml, vitamina C 0.5 ml, sulfato de magnesio 0.5 ml, dextrosa 10% 269.6 ml, cloruro de sodio 3.6 ml, cloruro de potasio 3.2 ml	día 5 aminovent 10% 104.1 ml, complejo B 0.5 ml, vitamina C 0.5 ml, sulfato de magnesio 0.5 ml, dextrosa 10% 269.6 ml, cloruro de sodio 3.6 ml, cloruro de potasio 3.2 ml	día 6 proteínas:3 g, dextrosa: 10% 27 g, liquido: 110 ml/kg/h, sodio: 4 meq, potasio: 3 meq, aminovent 10% 104.1 ml, complejo B 0.5 ml, vitamina C 0.5 ml, sulfato de magnesio 0.5 ml, dextrosa 10% 269.6 ml, cloruro de sodio 3.6 ml, cloruro de potasio 3.2 ml	día 7 proteínas:1.5 g, dextrosa: 12.5 % 28 g, sodio: 4 meq, potasio: 2 meq, aminovent 10% 52 ml, complejo B 0.5 ml, vitamina C 0.5 ml, sulfato de magnesio 0.5 ml, dextrosa 10% 305.7 ml, dextrosa 50% 16ml, cloruro de sodio 3.6 ml, cloruro de potasio 3.2 ml	día 8 proteínas:1 g, dextrosa: 10% 28 g, liquido: 112.5 ml/kg/h, sodio: 3 meq, potasio: 2 meq, aminovent 69.3 ml, complejo B 0.5 ml, vitamina C 0.5 ml, sulfato de magnesio 0.5 ml, dextrosa 10% 265.5 ml, dextrosa 50% 17 ml, cloruro de sodio 3.2 ml, cloruro de potasio 3.5 ml	día 9 proteínas:2 g, dextrosa: 12.5% 35 g, liquido: 112.5 ml/kg/h, sodio: 3 meq, potasio: 2 meq, aminovent 56 ml, complejo B 0.5 ml, vitamina C 0.5 ml, sulfato de magnesio 0.5 ml, dextrosa 5% 202.3 ml, cloruro de sodio 3.6 ml, cloruro de potasio 3.2 ml	día 10 aminovent 10% 288 ml, complejo B 0.5 ml, vitamina C 0.5 ml, sulfato de magnesio 0.5 ml, dextrosa 10% 78.9 ml, dextrosa 5% 202.3 ml, cloruro de sodio 3.6 ml, cloruro de potasio 3.2 ml	día 11 aminovent 10% 66.6 ml, complejo B 0.5 ml, vitamina C 0.5 ml, sulfato de magnesio 0.5 ml, dextrosa 10% 275 ml, cloruro de sodio 2.8 ml, cloruro de potasio 3.2 ml	día 12 aminovent 10% 104.1 ml, complejo B 0.5 ml, vitamina C 0.5 ml, sulfato de magnesio 0.5 ml, dextrosa 10% 269.6 ml, cloruro de sodio 3.6 ml, cloruro de potasio 3.2 ml	día 13 aminovent 10% 104.1 ml, complejo B 0.5 ml, vitamina C 0.5 ml, sulfato de magnesio 0.5 ml, dextrosa 10% 269.6 ml, cloruro de sodio 3.6 ml, cloruro de potasio 3.2 ml

* Para el paciente No. 1 (Ver Anexo: Información de Neonatos Seleccionados Para El Estudio)

ANEXO 3

Marcadores Clínicos de Colestasis Determinados en el Grupo de Estudio

Paciente No.	Bilirrubina Total BT (mg/dL) VN: No mayor a 15,0 mg/dL	Bilirrubina Directa BD (mg/dL) VN: hasta 0.2 mg/dL	Transaminasa Oxalacética TGO (U/L) VN: hasta 37 U/L	Transaminasa Glutámico-Pirúvica TGP (U/L) VN: hasta 42 U/L	UREA (mg/dL) VN en Recién Nacidos 3-12 mg/dL	CREATININA (mg/dL) 0.4 - 0.6 mg/dL
1	20.61	2.16	47.95	28.82	38.43	0.55
	24.62	2.18	46.26	20.04	26.94	0.63
	25.43	2.38	70.60	42.83	60.49	0.55
	17.59	1.79	78.50	30.54	135.61	0.95
	16.33	1.70	50.02	29.44	177.92	1.04
	16.09	1.65	223.67	277.78	98.81	0.78
	15.90	1.55	98.77	57.92	62.68	0.50
	-	-	112.55	56.46	42.33	0.78
	-	-	111.78	51.09	41.88	0.66
	-	-	45.08	20.83	31.99	0.57

	-	-	35.88	21.09	30.87	0.65
	-	-	33.00	20.76	29.77	0.77
	-	-	29.87	18.99	20.66	0.69
2	21.26	1.98	118.67	39.45	49.96	0.78
	20.33	1.98	123.64	35.74	49.97	0.80
	17.86	1.63	51.78	21.66	57.60	0.54
2 (cont.)	16.44	0.60	54.07	22.14	62.88	0.65
	16.09	2.55	21.88	19.16	26.64	0.50
	15.88	2.43	22.66	17.99	27.99	0.77
	-	-	21.77	19.99	20.66	0.66
	-	-	20.44	20.55	23.77	0.77
	-	-	25.66	29.77	20.45	0.55
	-	-	45.66	31.55	22.44	0.88
	-	-	42.01	35.77	29.55	0.65
	-	-	44.55	30.55	32.77	0.72
	-	-	49.55	31.98	30.55	0.69
	-	-	41.55	33.55	29.55	0.55

	-	-	33.23	25.33	20.44	0.59
3	20.10	2.48	41.42	28.48	53.89	0.49
	20.08	2.63	44.66	33.66	76.99	0.65
	18.11	2.48	37.82	28.81	92.65	0.57
	19.70	2.55	21.26	29.66	64.20	0.63
	-	-	31.26	20.09	93.43	1.29
	-	-	40.51	20.63	84.74	0.98
	-	-	39.87	21.66	66.44	0.88
	-	-	35.86	20.33	60.33	0.77
	-	-	30.55	19.44	53.33	0.64
4	20.56	1.98	32.44	20.44	32.55	0.66
	20.25	1.98	30.43	10.66	30.66	0.55
5	20.44	2.45	58.41	0.72	58.41	0.72
	18.55	2.30	42.35	21.49	78.09	0.77
	16.33	2.09	38.65	29.11	51.29	0.84
	14.55	2.98	43.32	25.76	97.28	0.56
	11.43	2.77	36.34	24.20	55.88	0.70

	20.32	2.62	35.98	24.58	48.54	0.60
	19.44	2.55	33.65	27.45	39.77	0.62
	19.01	2.44	30.88	25.99	31.88	0.66
	-	-	33.56	24.77	30.55	0.60
	-	-	30.55	26.88	29.55	0.66
	-	-	29.55	20.11	28.55	0.57
	-	-	23.77	27.44	26.99	0.66
	-	-	20.44	32.55	28.66	0.54
	-	-	25.88	30.55	25.77	0.68
	-	-	20.45	10.66	24.55	0.77
	-	-	29.32	16.44	23.65	0.71
	-	-	27.44	19.32	20.55	0.79
	-	-	34.66	28.99	22.00	0.44
	-	-	30.55	36.77	20.55	0.71
	-	-	35.98	34.42	26.86	0.45
	-	-	39.08	33.56	25.77	0.88
6	16.31	2.66	23.91	20.14	28.18	0.69
	20.59	2.70	29.91	20.11	33.44	0.71

	-	-	29.55	19.55	26.30	0.65
	-	-	26.88	20.88	28.66	0.66
7	20.36	2.74	54.88	38.98	30.60	0.65
	23.04	2.89	20.44	19.11	39.44	0.75
	23.56	2.97	22.55	20.08	34.99	0.80
8	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-
9	16.41	1.59	41.78	30.11	21.77	0.60
	21.10	2.78	44.11	33.60	30.11	0.71
	19.30	2.61	56.99	34.11	42.24	0.84
	18.50	2.50	51.88	33.99	40.77	0.98
	-	-	54.66	38.99	37.88	0.87
	-	-	55.79	33.99	30.65	0.88

	-	-	53.77	32.98	32.77	0.74
	-	-	49.66	30.66	39.99	0.79
	-	-	52.55	31.67	30.66	0.68
	-	-	50.54	30.76	29.54	0.56
	-	-	49.65	29.54	28.77	0.61
	-	-	44.76	28.08	29.99	0.70
	-	-	42.87	29.66	27.65	0.76
	-	-	40.76	30.00	26.86	0.88
	-	-	39.66	29.44	25.88	0.76
	-	-	33.54	25.43	20.43	0.60
	-	-	31.00	29.65	25.77	0.77
10	23.67	2.09	109.81	20.30	44.80	0.45
	19.25	1.75	35.22	20.18	61.45	0.63
	16.93	2.71	52.73	26.01	94.97	0.85
	19.78	2.09	45.21	58.39	97.40	0.90
	17.85	1.80	45.81	49.63	102.30	1.06

11	20.78	2.77	40.54	33.98	29.66	0.77
	19.20	2.71	28.06	21.65	48.87	0.72
	16.04	2.25	38.97	24.10	145.33	0.65
	15.77	2.10	43.73	35.10	134.50	0.92
	16.09	1.77	44.11	30.76	98.66	0.89
12	16.63	2.66	74.58	28.68	43.73	0.66
	17.55	2.05	66.88	27.99	37.12	0.74
	16.27	2.0	51.09	32.09	33.43	0.72
	21.91	2.98	44.65	29.76	48.64	0.98
	17.92	2.55	24.56	19.45	24.09	0.63
	15.97	2.48	68.25	27.45	33.30	0.69
	5.63	2.50	37.06	15.05	29.85	0.52
	-	-	39.19	14.23	27.40	0.69
	-	-	28.66	19.40	24.02	0.59
	-	-	26.99	24.55	27.92	0.63

	-	-	29.23	19.11	12.56	0.52
	-	-	27.41	15.44	23.84	0.50
13 (Fallecido)	17.55	2.78	33.65	34.65	24.98	0.88
14	20.76	2.95	33.55	29.06	37.12	0.44
	21.71	2.98	54.72	24.66	49.92	0.49
	-	-	55.65	33.65	33.87	0.60
	-	-	43.44	30.11	30.54	0.65
15	16.74	2.39	44.65	27.87	33.44	0.71
	15.95	2.02	39.66	34.76	29.65	0.88
	17.59	2.76	36.98	33.21	20.65	0.55
	-	-	55.03	0.45	24.25	0.45
16	17.03	2.15	34.54	32.12	25.77	0.65
	16.68	2.04	33.54	29.55	28.55	0.65
17	17.95	2.56	30.58	20.40	24.38	0.65

	18.99	2.99	26.81	21.41	25.95	0.70
	20.51	2.01	25.66	20.75	25.99	0.66
	19.55	1.76	20.55	19.43	28.44	0.55
18	20.55	1.72	33.81	29.65	76.90	0.88
	16.94	2.69	34.32	17.61	83.21	0.64
19	17.13	2.42	39.91	28.64	75.64	0.79
	19.30	1.85	33.14	24.10	37.12	0.84
	15.17	2.42	30.54	24.98	33.11	0.77
	-	-	47.59	32.20	33.15	0.66
20	-	2.34	22.30	24.09	24.65	0.58
21	20.70	2.61	24.21	19.54	33.32	0.65
	19.24	2.05	33.21	21.56	30.66	0.66
	21.34	2.34	36.65	20.55	30.42	0.43
	20.32	2.09	30.54	21.44	29.43	0.66
	19.24	2.76	29.54	20.55	25.55	0.50

	-	-	26.55	19.34	20.54	0.66
	-	-	20.54	15.66	19.43	0.50
22	21.06	2.09	32.55	30.23	22.66	0.60
	20.44	2.0	31.11	30.66	26.44	0.62
23	18.75	2.11	41.42	23.69	20.36	0.66
	16.04	1.99	40.54	22.43	23.76	0.70
	19.98	2.89	33.54	24.43	22.54	0.66
	20.43	1.80	30.43	20.54	22.54	0.54
	19.43	1.77	29.54	19.45	25.33	0.66
	21.44	2.64	25.55	19.87	27.32	0.70
	-	-	23.11	18.33	29.44	0.55
24	21.66	2.22	44.54	32.55	30.65	0.77
	20.88	2.98	40.33	30.22	33.65	0.98
25	24.66	2.34	44.55	30.98	32.66	0.87
	23.77	2.22	40.44	29.66	33.76	0.90

	21.44	2.09	35.65	26.44	31.55	0.87
	19.55	2.66	30.65	20.44	29.66	0.77
	-	-	29.54	19.76	25.88	0.70

Anexo 4

Neonatos con Marcadores Clínicos de Síndrome Colestásico fuera de Rango Dentro del Grupo de Estudio

* n = 23

Marcador Clínico	Bilirrubina Total	Bilirrubina Directa	Transaminasa Oxalocacética (TGO)	Transaminasa Glutámico Pirúvica (TGP)	Urea	Creatinina
n (pacientes)	23	13	11	7	13	13
Porcentaje	100,00%	56,52%	47,82%	30,43%	56,52%	56,52%

* Paciente 8 no se incluye dentro del estudio por falta de datos sobre sus marcadores clínicos. El paciente 13 excluye del estudio por fallecimiento.

